

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Quetiapine Krka, 25 mg, tabletki powlekane
Quetiapine Krka, 100 mg, tabletki powlekane
Quetiapine Krka, 200 mg, tabletki powlekane
Quetiapine Krka, 300 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg, 100 mg, 200 mg lub 300 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

	25 mg	100 mg	200 mg	300 mg
Laktoza jednowodna	4,50 mg	18 mg	36 mg	54 mg
Sód	< 23 mg	< 23 mg	< 23 mg	< 23 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki 25 mg są okrągłe (o średnicy 5 mm), jasnoczerwone, powlekane, ze ściętymi brzegami.
Tabletki 100 mg są okrągłe (o średnicy 9 mm), żółto-brązowe, powlekane.
Tabletki 200 mg są okrągłe (o średnicy 11 mm), białe, powlekane.
Tabletki 300 mg mają kształt kapsułki (o długości 18 mm i szerokości 8 mm), są białe i powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Quetiapine Krka jest wskazany:

- w leczeniu schizofrenii;
- w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, w tym:
 - epizodów maniakalnych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych,
 - epizodów ciężkiej depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych;
- w zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych lub epizodów depresji u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dla każdego ze wskazań schemat dawkowania jest inny. Należy dopilnować, aby pacjent otrzymał dokładne informacje dotyczące dawkowania odpowiedniego dla jego choroby.

Dorośli:

Leczenie schizofrenii

W leczeniu schizofrenii produkt leczniczy Quetiapine Krka należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi 50 mg (dzień 1), 100 mg (dzień 2), 200 mg (dzień 3) i 300 mg (dzień 4). Od czwartego dnia dawka powinna być stopniowo zwiększana do zazwyczaj skutecznej dawki, w zakresie od 300 do 450 mg na dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie, można stosować dawkę w zakresie od 150 do 750 mg na dobę.

Leczenie epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

W leczeniu epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych produkt leczniczy Quetiapine Krka należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową w ciągu pierwszych czterech dni leczenia wynosi 100 mg (dzień 1), 200 mg (dzień 2), 300 mg (dzień 3) i 400 mg (dzień 4). Następnie dawkę można zwiększać maksymalnie o 200 mg na dobę do dawki dobowej 800 mg w dniu szóstym.

W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie, można stosować dawkę w zakresie od 200 do 800 mg na dobę. Zazwyczaj dawka skuteczna mieści się w zakresie od 400 do 800 mg na dobę.

Leczenie ciężkich epizodów depresyjnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

Quetiapine Krka należy podawać raz na dobę przed snem. Całkowita dawka dobową w ciągu czterech pierwszych dni leczenia wynosi odpowiednio: 50 mg (dzień 1), 100 mg (dzień 2), 200 mg (dzień 3) oraz 300 mg (dzień 4). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano dodatkowych korzyści w grupie osób przyjmujących dawki 600 mg w porównaniu do grupy osób przyjmujących dawki 300 mg (patrz punkt 5.1).

W indywidualnych przypadkach dawka 600 mg może okazać się korzystna. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

W badaniach klinicznych wykazano możliwość zmniejszenia dawki do 200 mg u tych pacjentów, u których istnieją obawy dotyczące tolerancji leku.

Zapobieganie nawrotom w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych

Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie kwetiapiną w leczeniu ostrych zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, powinni kontynuować terapię kwetiapiną w tej samej dawce, aby zapobiegać nawrotom epizodów maniakalnych, mieszanych lub depresyjnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Dawka kwetiapiny może być dostosowana w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leku przez pacjenta w zakresie dawek od 300 do 800 mg na dobę podawanych dwa razy na dobę. Ważne, aby w czasie leczenia podtrzymującego stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne i leki przeciwdepresyjne, produkt leczniczy Quetiapine Krka należy stosować ostrożnie u osób w podeszłym wieku, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia.

U pacjentów w podeszłym wieku, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leku przez pacjenta może być konieczne wolniejsze zwiększanie dawki kwetiapiny i stosowanie mniejszej terapeutycznej dawki dobowej niż u młodszych pacjentów. Średni klirens kwetiapiny w osoczu u pacjentów w podeszłym wieku był zmniejszony o 30-50% w porównaniu z wartościami występującymi u młodszych pacjentów.

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwetiapiny u pacjentów w wieku powyżej 65 lat z epizodami depresyjnymi w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Quetiapine Krka u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych uzasadniających stosowanie w tej grupie wiekowej. Dostępne dane z kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Kwetiapina w znacznym stopniu jest metabolizowana w wątrobie. Dlatego produkt leczniczy Quetiapine Krka należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie stosowania. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpoczynać od dawki dobowej 25 mg. Dawkę można zwiększać codziennie o 25 mg do 50 mg aż do dawki skutecznej, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

Sposób podawania

Quetiapine Krka można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Równoczesne stosowanie inhibitorów cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy HIV, azolowe leki przeciwgrzybicze, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon jest przeciwwskazane (patrz także punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na to, że istnieje kilka wskazań do stosowania produktu leczniczego Quetiapine Krka, należy rozważyć profil bezpieczeństwa leku w odniesieniu do konkretnego rozpoznania u danego pacjenta oraz stosowanej u pacjenta dawki.

Dzieci i młodzież

Kwetiapina nie jest zalecana u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych uzasadniających stosowanie w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne dotyczące stosowania kwetiapiny wykazały, iż w porównaniu do znanego profilu bezpieczeństwa określonego dla pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane występowały ze zwiększoną częstością u dzieci i młodzieży (zwiększony apetyt, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa oraz omdlenia) lub mogą mieć inne konsekwencje u dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe i drażliwość). Ponadto, wystąpiło jedno działanie niepożądane, które nie było obserwowane wcześniej w toku badań u dorosłych (zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi). U dzieci i młodzieży wykryto również zmiany w czynności gruczołu tarczowego.

Ponadto, długoterminowy wpływ leczenia kwetiapiną na bezpieczeństwo, w tym na wzrost i dojrzewanie u dzieci i młodzieży, nie był badany przez okres dłuższy niż 26 tygodni. Nie jest również znany długoterminowy wpływ leczenia na rozwój poznawczy i behawioralny.

Dane z kontrolowanych placebo badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży wykazały, że ze stosowaniem kwetiapiny było związane częstsze występowanie objawów pozapiramidowych (EPS) w porównaniu z grupą placebo u pacjentów leczonych z powodu schizofrenii, a także z powodu zaburzeń maniакаlnych oraz depresji w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych (patrz punkt 4.8).

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleceń oraz samobójstw (zdarzenia związane z

próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu wystąpienia znaczącej remisji. Poprawa stanu pacjenta może nie wystąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, dlatego pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw może być większe we wczesnej fazie poprawy stanu klinicznego pacjenta.

Innym chorobom i zaburzeniom psychicznym, w leczeniu których przepisywana jest kwetiapina, może towarzyszyć zwiększone ryzyko występowania zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z epizodami ciężkiej depresji. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności jak u pacjentów z epizodami ciężkiej depresji.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci wykazujący przed rozpoczęciem leczenia skłonności samobójcze znacznego stopnia należą do grupy zwiększonego ryzyka myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać uważnej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych stosowanych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i w przypadku zmiany dawki, należy uważnie obserwować pacjentów, szczególnie tych z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich pojawienia się, o konieczności natychmiastowego zwrócenia się do lekarza.

Krótkoterminowe badania kliniczne kontrolowane placebo z udziałem pacjentów z epizodami ciężkiej depresji w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych, wykazały zwiększone ryzyko zachowań samobójczych w grupie pacjentów w wieku poniżej 25 lat, którym podano kwetiapinę, w porównaniu do grupy osób otrzymującej placebo (w grupie przyjmującej kwetiapinę ryzyko wyniosło 3%, a w grupie przyjmującej placebo 0%). W populacyjnym badaniu retrospektywnym oceniającym stosowanie kwetiapiny w leczeniu pacjentów z dużą depresją wykazano zwiększone ryzyko samookaleczeń i samobójstwa u pacjentów w wieku od 25 do 64 lat, u których nie występowały w wywiadzie samookaleczenia podczas stosowania kwetiapiny z innymi lekami przeciwdepresyjnymi.

Ryzyko zaburzeń metabolicznych

Uwzględniając obserwowane pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmiany masy ciała, stężenia glukozy we krwi (patrz Hiperglikemia) oraz lipidów, które stwierdzano w toku badań klinicznych, podczas rozpoczynania leczenia powinny być oceniane parametry metaboliczne pacjentów, a podczas leczenia powinny być regularnie wykonywane badania kontrolne pod kątem ewentualnych zmian tych parametrów. W razie pogorszenia tych parametrów należy postępować odpowiednio do stanu klinicznego pacjenta (patrz również punkt 4.8).

Objawy pozapiramidowe

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u dorosłych pacjentów leczonych z powodu epizodów ciężkiej depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych (ang. *Extrapyramidal Syndrome*, EPS) w porównaniu do grupy placebo (patrz punkty 4.8 i 5.1). Stosowanie kwetiapiny wiąże się z występowaniem akatyzi, stanu polegającego na subiektywnym odczuwaniu nieprzyjemnego lub dokuczliwego niepokoju wraz z niemożnością stania lub siedzenia w jednym miejscu. Stan ten występuje najczęściej w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów z niepokojem psychoruchowym zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Dyskinezy późne

Jeśli pojawią się przedmiotowe i podmiotowe objawy dyskinez późnych, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie kwetiapiny. Objawy późnych dyskinez mogą się pogłębić a nawet pojawić po przerwaniu terapii (patrz punkt 4.8).

Senność i zawroty głowy

Leczenie kwetiapiną powodowało występowanie senności i związanych z nią objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych pacjentów z epizodami depresyjnymi w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych objawy te pojawiały się zazwyczaj w ciągu 3 pierwszych dni leczenia i miały przede wszystkim łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci, u których występuje senność o znacznym nasileniu, mogą wymagać częstszych kontroli lekarskich, przez co najmniej 2 tygodnie od czasu wystąpienia senności lub do czasu wystąpienia poprawy. W takim przypadku można rozważyć przerwanie leczenia.

Niedociśnienie ortostatyczne

Z leczeniem kwetiapiną jest związane występowanie niedociśnienia ortostatycznego oraz towarzyszące mu zawroty głowy (patrz punkt 4.8), które, podobnie jak senność, pojawiają się zwykle w początkowym okresie zwiększania dawki. Może to zwiększać częstość urazów związanych z upadkami, szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym. Z tego względu pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności do czasu poznania potencjalnych efektów działania tego produktu. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyń mózgowych lub innymi zaburzeniami predysponującymi do niedociśnienia tętniczego. Jeśli wystąpi niedociśnienie ortostatyczne, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wolniejsze jej zwiększanie, szczególnie u pacjentów ze współistniejącą chorobą układu krążenia.

Zespół bezdechu sennego

Zgłaszano przypadki zespołu bezdechu sennego u pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki hamujące OUN oraz u których występował w przeszłości zespół bezdechu sennego lub należących do grupy ryzyka wystąpienia zespołu bezdechu sennego, tj. pacjentów z nadwagą/otyłością lub płci męskiej.

Napady drgawkowe

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy w częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Brak danych dotyczących częstości występowania drgawek u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Złośliwy zespół neuroleptyczny związany jest ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym kwetiapiny (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego oraz zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej. W razie ich wystąpienia należy przerwać stosowanie kwetiapiny oraz zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia i agranulocytoza

W badaniach klinicznych kwetiapiny zgłaszano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Brak dowodów na zależność zjawiska od dawki. W praktyce klinicznej w okresie rejestracyjnym w niektórych przypadkach nastąpił zgon. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka są mała liczba leukocytów przed rozpoczęciem leczenia oraz wywołana przez leki neutropenia w wywiadzie. Jednakże, w niektórych przypadkach neutropenia wystąpiła u pacjentów bez wcześniejszych czynników ryzyka. Należy przerwać leczenie kwetiapiną, jeśli liczba neutrofilów wynosi $<1,0 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjenta w celu wykrycia wczesnych oznak i objawów infekcji i kontrolować liczbę neutrofilów (aż do czasu, gdy ich liczba zwiększy się do ponad $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

Neutropenię należy wziąć pod uwagę u pacjentów z zakażeniem lub gorączką, szczególnie gdy brak oczywistych czynników predysponujących; w takich przypadkach należy stosować odpowiednie postępowanie, zależne od stanu klinicznego pacjenta.

Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie wystąpienia oznak/objawów mogących odpowiadać agranulocytozie lub zakażeniu (tj. gorączki, osłabienia, sennieści lub bólu gardła) w dowolnym czasie podczas leczenia produktem leczniczym Quetiapine Krka. U tych pacjentów należy natychmiast sprawdzić liczbę krwinek białych (WBC) oraz bezwzględną liczbę leukocytów obojętnochłonnych (ANC), szczególnie gdy nie ma czynników predysponujących.

Działanie przeciwcholinergiczne

Norkwetiapina, czynny metabolit kwetiapiny wykazuje umiarkowane do dużego powinowactwo do szeregu podtypów receptorów muskarynowych. Jest to przyczyną działań niepożądanych związanych z działaniem przeciwcholinergicznym podczas podawania kwetiapiny w zalecanych dawkach, podawanej jednocześnie z innymi lekami o działaniu przeciwcholinergicznym lub przy przedawkowaniu. Kwetiapine należy podawać ostrożnie pacjentom przyjmującym leki o działaniu przeciwcholinergicznym. Należy zachować ostrożność podczas podawania kwetiapiny pacjentom, u których zdiagnozowano zatrzymanie moczu w przeszłości lub obecnie, z klinicznie istotnym przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością jelit lub podobnymi zaburzeniami, zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub jaskrą z wąskim kątem przesączania (patrz punkty 4.5, 4.8, 4.9 i 5.1).

Interakcje

Patrz również punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnymi induktorami enzymów wątrobowych, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, może znacząco zmniejszyć stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną.

U pacjentów stosujących induktory enzymów wątrobowych można rozpocząć leczenie kwetiapiną, jeśli w opinii lekarza korzyści wynikające ze stosowania kwetiapiny przeważają nad ryzykiem związanym z przerwaniem stosowania induktorów enzymów wątrobowych. Ważne, aby jakiegokolwiek zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywane były stopniowo, i jeśli jest to konieczne, zastąpić go lekiem nieindukującym enzymów wątrobowych (np. walproinianem sodu).

Masa ciała

U pacjentów przyjmujących kwetiapinę stwierdzano przyrost masy ciała. Pacjenta należy ważyć i odpowiednio postępować, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Hiperglikemia

Istnieją rzadkie doniesienia o hiperglikemii i (lub) rozwoju lub nasilenia cukrzycy, której czasem towarzyszyła kwasica ketonowa lub śpiączka. Opisywano też kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). Niekiedy donoszono o wcześniejszym zwiększeniu masy ciała, co mogło być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych. Pacjenci stosujący jakiegokolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym kwetiapinę, powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie). Pacjenci z cukrzycą lub wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy powinni być regularnie kontrolowani pod kątem pogorszenia kontroli stężenia glukozy. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

Lipidy

W badaniach klinicznych dotyczących kwetiapiny obserwowano zwiększenie stężenia triglicerydów, cholesterolu LDL i całkowitego cholesterolu oraz zmniejszenie stężenia frakcji HDL (patrz punkt 4.8). W wypadku zmiany stężenia lipidów należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną.

Wydlużenie odstępu QT

Dane z badań klinicznych i ze stosowania kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego wykazały, iż podawanie kwetiapiny nie powodowało wydłużenia odstępu QT. Po wprowadzeniu leku do obrotu, wydłużenie odstępu QT obserwowano podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) i po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie jednak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, jeśli

kwetiapina przepisywana jest pacjentom z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Ostrożność zalecana jest również, jeśli kwetiapina stosowana jest jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstępn QT lub lekami neuroleptycznymi, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, jak również u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

Kardiomiopatia i zapalenie mięśnia sercowego

Kardiomiopatię i zapalenie mięśnia sercowego zgłaszano w toku badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu, jednakże nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego ich występowania ze stosowaniem kwetiapiny. Leczenie kwetiapiną należy poddać ponownej analizie u pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii lub zapalenia mięśnia sercowego.

Objawy odstawienia

Po nagłym odstawieniu kwetiapiny obserwowano ostre objawy odstawienia, takie jak: bezsenność, nudności, ból głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Zaleca się zatem stopniowe odstawianie leku w czasie nie krótszym niż 1-2 tygodnie (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem

Kwetiapina nie została zatwierdzona do leczenia psychozy związanej z otępieniem.

W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach z udziałem pacjentów z otępieniem, stosujących niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne, wykazano około 3-krotne zwiększenie ryzyka naczyniowo-mózgowych zdarzeń niepożądanych. Mechanizm tego zwiększenia ryzyka nie jest znany. Zwiększenia ryzyka nie można wykluczyć w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych lub w innych grupach pacjentów. Kwetiapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu.

W metaanalizie dotyczącej atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazano, że u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem ryzyko zgonu jest zwiększone w porównaniu z grupą placebo. W dwóch 10-tygodniowych, kontrolowanych placebo badaniach dotyczących kwetiapiny, przeprowadzonych w takiej samej grupie pacjentów (n=710; średni wiek: 83 lata; przedział wiekowy: 56-99 lat), częstość występowania zgonów u pacjentów leczonych kwetiapiną wynosiła 5,5% w porównaniu z 3,2% w grupie placebo. Przyczyny zgonów pacjentów w trakcie badań klinicznych były różne, zgodne ze spodziewanymi dla tej populacji.

Pacjenci w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona/parkinsonizm

W populacyjnym badaniu retrospektywnym oceniającym stosowanie kwetiapiny w leczeniu pacjentów z dużą depresją wykazano zwiększone ryzyko zgonu podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów w wieku >65 lat. Zależność ta nie była obserwowana po wykluczeniu z analizy pacjentów z chorobą Parkinsona. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania kwetiapiny pacjentom w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona.

Dysfagia

Podczas stosowania kwetiapiny obserwowano przypadki dysfagii (patrz punkt 4.8). Kwetiapina powinna być stosowana z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ryzykiem zachłystowego zapalenia płuc.

Zaparcia i niedrożność jelit

Zaparcie stanowi czynnik ryzyka wystąpienia niedrożności jelit. Podczas leczenia kwetiapiną zgłaszano występowanie zaparcia i niedrożności jelit (patrz punkt 4.8), w tym również przypadki śmiertelne u pacjentów bardziej narażonych na wystąpienie niedrożności jelit, między innymi u tych, którzy przyjmują równolegle liczne leki, które zmniejszają motorykę jelit i (lub) którzy nie są w stanie zgłosić objawów zaparcia. U pacjentów z niedrożnością jelit należy stosować ścisłe monitorowanie stanu klinicznego i szybkie działania terapeutyczne.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE)

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka zakrzepicy z zatorami w układzie żylnym, z tego względu przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia kwetiapiną należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

Zapalenie trzustki

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu odnotowano przypadki zapalenia trzustki, jednak związek przyczynowo-skutkowy nie został ustalony.

W zgłoszeniach z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu u wielu pacjentów występowały czynniki ryzyka, mające związek z zapaleniem trzustki, takie jak podwyższone stężenie triglicerydów (patrz punkt 4.4.), kamica żółciowa oraz spożywanie alkoholu, choć nie wszystkie takie przypadki były związane z czynnikami ryzyka.

Dodatkowe informacje

Dane dotyczące stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z diwalproinianem lub litem w leczeniu ostrych epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego są ograniczone. Jednakże leczenie skojarzone było dobrze tolerowane (patrz punkt 4.8 i 5.1). Dane wykazały działanie addycyjne w 3 tygodniu stosowania.

Niewłaściwe stosowanie i nadużywanie kwetiapiny

Zgłaszano przypadki niewłaściwego stosowania i nadużywania kwetiapiny. Może być konieczne zachowanie ostrożności przy przepisywaniu kwetiapiny pacjentom z uzależnieniem od alkoholu lub leków w wywiadzie.

Laktoza

Produkt leczniczy Quetiapine Krka zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, z niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na to, że kwetiapina działa głównie na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność stosując kwetiapinę w skojarzeniu z innymi lekami działającymi ośrodkowo i z alkoholem.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów przyjmujących inne leki o działaniu przeciwwcholinergicznym (patrz punkt 4.4).

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny. W badaniu interakcji prowadzonym u zdrowych ochotników, równoczesne podawanie kwetiapiny (dawka 25 mg) z ketokonazolem (inhibitor CYP 3A4) powodowało 5-8-krotne zwiększenie AUC kwetiapiny. W oparciu o te dane równoczesne stosowanie kwetiapiny z silnymi inhibitorami CYP 3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się także spożywania soku grejpfrutowego podczas stosowania kwetiapiny.

W badaniach z zastosowaniem dawek wielokrotnych, prowadzonych w celu ustalenia farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed i podczas leczenia karbamazepiną (lek indukujący enzymy wątrobowe), jednoczesne stosowanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Zwiększony klirens powodował zmniejszenie ekspozycji układowej na kwetiapinę (mierzonej przez AUC) średnio do 13% ekspozycji występującej podczas stosowania samej kwetiapiny, chociaż u niektórych pacjentów obserwowano silniejsze działanie. W wyniku tej interakcji stężenie kwetiapiny w osoczu może być mniejsze, co może wpływać na skuteczność leczniczą. Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny

(inny lek indukujący enzymy mikrosomalne) powodowało istotne zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 450%. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe, leczenie kwetiapiną można rozpocząć, jeśli w opinii lekarza korzyści z zastosowania kwetiapiny przewyższają ryzyko wynikające z przerwania stosowania induktorów enzymów wątrobowych. Ważne, aby każda zmiana dawkowania induktora odbywała się stopniowo, a w razie potrzeby należy go zastąpić lekiem nieindukującym enzymów wątrobowych (np. walproinianem sodu) (patrz punkt 4.4).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmieniła się znacząco podczas równoczesnego stosowania z lekami przeciwdepresyjnymi: imipraminą (inhibitorem CYP 2D6) lub fluoksetyną (inhibitorem CYP 3A4 oraz CYP 2D6).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmieniła się znacząco podczas równoczesnego stosowania z lekami przeciwpyschotycznymi: rysperydonem lub haloperydolem. Równoczesne przyjmowanie kwetiapiny i tiorydazyny zwiększyło klirens kwetiapiny o około 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny pozostała niezmienną podczas równoczesnego podawania z cymetydyną.

Farmakokinetyka litu nie ulegała zmianie podczas jednoczesnego podawania z kwetiapiną. W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu klinicznym soli litu i kwetiapiny w postaci farmaceutycznej o przedłużonym uwalnianiu *versus* placebo i kwetiapina w postaci farmaceutycznej o przedłużonym uwalnianiu, u pacjentów dorosłych z ostrym zespołem maniakałnym, w grupie przyjmującej sole litu łącznie z kwetiapiną odnotowano większą częstość zdarzeń związanych z zaburzeniem czynności układu pozapiramidowego (w szczególności drżenia), senności oraz zwiększenia masy ciała niż w grupie przyjmującej kwetiapinę jednocześnie z placebo (patrz punkt 5.1).

Farmakokinetyka walproinianu sodu i kwetiapiny nie zmieniła się w stopniu klinicznie istotnym podczas ich jednoczesnego stosowania. Badania retrospektywne z udziałem dzieci i młodzieży, którzy otrzymywali kwas walproinowy, kwetiapinę lub obie substancje jednocześnie, wykazały częstsze występowanie leukopenii i neutropenii w grupie otrzymującej kombinację leków niż w grupie pacjentów stosującymi leki w monoterapii.

Nie prowadzono badań dotyczących interakcji z lekami zwykle stosowanymi w chorobach układu sercowo-naczyniowego.

Należy zachować ostrożność, stosując kwetiapinę jednocześnie z lekami powodującymi zaburzenia elektrolitowe lub lekami wydłużającymi odstęp QT.

U pacjentów przyjmujących kwetiapinę zgłaszano przypadki fałszywie dodatnich wyników oznaczeń stężenia metadonu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych metodą immunoenzymatyczną. Zaleca się potwierdzenie wątpliwych wyników badania immunoenzymatycznego odpowiednią metodą chromatograficzną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Pierwszy trymestr

Umiarkowana liczba opublikowanych danych na temat ekspozycji na kwetiapinę w czasie ciąży (tj. od 300 do 1000 zakończonych ciąż), w tym raporty indywidualne oraz niektóre badania obserwacyjne, nie wskazują na istnienie zwiększonego ryzyka wystąpienia wad u dziecka w związku ze stosowanym leczeniem. Jednakże, na podstawie wszystkich dostępnych danych nie można wyciągnąć ostatecznego wniosku na ten temat. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne oddziaływanie na rozród (patrz punkt 5.3). Z tego względu kwetiapina powinna być stosowana w ciąży tylko, jeżeli korzyści z jej stosowania usprawiedliwiają narażenie płodu na potencjalne zagrożenia.

Trzeci trymestr

U noworodków narażonych na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym kwetiapiny) w trzecim trymestrze ciąży, mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienia o różnym nasileniu i czasie trwania. Zgłaszano przypadki pobudzenia, hipertonii, hipotonii, drżenia, senności, zespołu zaburzeń oddechowych oraz zaburzeń karmienia. Z tego względu należy noworodki uważnie monitorować.

Karmienie piersią

W oparciu o bardzo ograniczone dane z opublikowanych doniesień na temat wydzielania kwetiapiny do mleka kobiecego, wielkość wydalania kwetiapiny z mlekiem podczas jej stosowania w dawkach terapeutycznych wydaje się niespójna. Ze względu na brak solidnych danych, decyzję o tym czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie produktem leczniczym Quetiapine Krka, należy podjąć uwzględniając korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia kwetiapiną.

Płodność

Oddziaływanie kwetiapiny na płodność u ludzi nie było badane. U szczurów obserwowano efekty związane ze zwiększonym stężeniem prolaktyny we krwi, lecz wyniki te nie są bezpośrednio istotne w odniesieniu do ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na to, że kwetiapina działa głównie na ośrodkowy układ nerwowy, może zaburzać wykonywanie czynności wymagających sprawności psychicznej. Dlatego też pacjenci powinni unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn do czasu określenia indywidualnej wrażliwości na lek.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia kwetiapiną ($\geq 10\%$), to: senność, zawroty głowy, ból głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, objawy odstawienia, zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (szczególnie frakcji LDL), zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie zawartości hemoglobiny oraz objawy pozapiramidowe.

W związku z leczeniem kwetiapiną notowano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS).

Częstości występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem kwetiapiny podano poniżej (Tabela 1), zgodnie z zaleceniami Rady Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych (CIOMS III Working Group 1995).

Tabela 1. Działania niepożądane związane z leczeniem kwetiapiną

Częstość występowania działań niepożądanych określona jest jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Częstość	
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Bardzo często:	zmniejszone stężenie hemoglobiny ²²
Często:	leukopenia ^{1,28} , zmniejszona liczba neutrofilów, zwiększona liczba eozynofili ²⁷
Niezbyt często:	małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszona liczba płytek krwi ¹³ , neutropenia ¹

Rzadko:	agranulocytoza ²⁶
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Niezbyt często:	nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skóry)
Bardzo rzadko:	reakcja anafilaktyczna ⁵
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	
Często:	hiperprolaktynemia ¹⁵ , zmniejszenie całkowitej T ₄ ²⁴ , zmniejszenie wolnej T ₄ ²⁴ , zmniejszenie całkowitej T ₃ ²⁴ , podwyższenie TSH ²⁴
Niezbyt często:	zmniejszenie wolnej T ₃ ²⁴ , niedoczynność tarczycy ²¹
Bardzo rzadko:	niewłaściwe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Bardzo często:	zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy ^{10,30} , zwiększenie stężenia całkowitego cholesterolu (głównie frakcji LDL) ^{11,30} , zmniejszenie frakcji HDL ^{17,30} , zwiększenie masy ciała ^{8,30}
Często:	wzmożony apetyt, zwiększenie stężenia glukozy we krwi do stanu hiperglikemicznego ^{7,31}
Niezbyt często:	hiponatremia ¹⁹ , cukrzyca ^{1,5} , zaostrzenie istniejącej cukrzycy
Rzadko:	zespół metaboliczny ²⁹
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
Często:	nietypowe sny i koszmary senne, skłonności i zachowania samobójcze ²⁰
Rzadko:	somnambulizm oraz reakcje powiązane, takie jak mówienie przez sen oraz zaburzenia odżywiania związane ze snem
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Bardzo często:	zawroty głowy ^{4,16} , ból głowy, senność ^{2,16} , objawy pozapiramidowe ^{1,21} ,
Często:	dyzartria
Niezbyt często:	drgawki ¹ , zespół niespokojnych nóg, dyskineza późna ^{1,5} , omdlenie ^{4,16}
<i>Zaburzenia serca</i>	
Często:	tachykardia ⁴ , palpacje ²³
Niezbyt często:	wydłużenie odstępu QT ^{1,12,18} , bradykardia ³²
<i>Zaburzenia oka</i>	
Często:	niewyraźnie widzenie
<i>Zaburzenia naczyń</i>	
Często:	niedociśnienie ortostatyczne ^{4,16}
Rzadko:	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa ¹
Nieznana:	udar ³³
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Często:	duszność ²³
Niezbyt często:	zapalenie błony śluzowej nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Bardzo często:	suchość błony śluzowej jamy ustnej
Często:	niestrawność, zaparcia, wymioty ²⁵
Niezbyt często:	dysfagia ⁷
Rzadko:	zapalenie trzustki ¹ , niedrożność jelit
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
Często:	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy (ALT) ³ , zwiększenie

	aktywności gamma-GT w surowicy ³
Niezbyt często:	zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AST) w surowicy ³
Rzadko:	żółtaczka ⁵ , zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Bardzo rzadko:	obrzęk naczynioruchowy ⁵ , zespół Stevensa-Johnsona ⁵
Nieznana:	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy, wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Bardzo rzadko:	rabdomioliza
<i>Zaburzenia nerek i układu moczowego</i>	
Niezbyt często:	zatrzymanie moczu
<i>Zaburzenia ciąży, zaburzenia okołoporodowe i połogowe</i>	
Nieznana:	noworodkowy zespół odstawienia leku ³¹
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
Niezbyt często:	zaburzenia funkcji seksualnych
Rzadko:	priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia menstruacji
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Bardzo często:	objawy odstawienia ^{1,9}
Często:	astenia o łagodnym przebiegu, obrzęk obwodowy, drażliwość, gorączka
Rzadko:	złośliwy zespół neuroleptyczny ¹ , hipotermia
<i>Badania diagnostyczne</i>	
Rzadko:	zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi ¹⁴

1. Patrz punkt 4.4.
2. Senność może wystąpić zwykle podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia i zazwyczaj ustępuje w trakcie dalszego stosowania kwetiapiny.
3. Obserwowano bezobjawowe zwiększenie (odchylenie od normy do >3-krotności górnej granicy normy w dowolnym momencie) aktywności aminotransferaz (ALT, AST) lub GGTP u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Zwiększenie to zwykle ustępowało w trakcie dalszego leczenia kwetiapiną.
4. Kwetiapina, podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne blokujące receptory α_1 , może często powodować niedociśnienie ortostatyczne związane z zawrotami głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów z omdleniami, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).
5. Częstość występowania tych działań niepożądanych wyliczono tylko na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu.
6. Stężenie glukozy we krwi na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) lub stężenie glukozy we krwi nie na czczo ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) przynajmniej w jednym badaniu.
7. Zwiększenie częstości występowania utrudnień w polykaniu po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.
8. W oparciu o >7% zwiększenie masy ciała w porównaniu z wyjściową. Występuje zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia u dorosłych.
9. Najczęściej występującymi objawami odstawienia obserwowanymi w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, uczucie zawrotu głowy i drażliwość. Częstość ich występowania zmniejszała się znacząco po tygodniu od zaprzestania leczenia.
10. Stężenie triglicerydów >200 mg/ml ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacjenci <18 lat) przynajmniej w jednym badaniu.
11. Stężenie cholesterolu ≥ 240 mg/ml ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pacjenci <18 lat) przynajmniej w jednym badaniu. Zwiększenie stężenia

cholesterolu frakcji LDL o ≥ 30 mg/ml ($\geq 0,769$ mmol/l) obserwowano bardzo często. Średnia zmiana u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie, wyniosła 41,7 mg/ml ($\geq 1,07$ mmol/l).

12. Patrz tekst poniżej.

13. Liczba płytek $\leq 100 \times 10^9/l$ przynajmniej w jednym badaniu.

14. Na podstawie danych z raportów z badań klinicznych dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych, odnoszących się do zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi niezwiązanego z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.

(15) Stężenia prolaktyny (pacjenci >18 lat): >20 $\mu\text{g/l}$ ($>869,56$ mmol/l) mężczyźni; >30 $\mu\text{g/l}$ ($>1304,34$ mmol/l) kobiety w każdym wieku.

16. Mogą prowadzić do upadków.

17. Cholesterol frakcji HDL: <40 mg/ml (1,025 mmol/l) u mężczyzn; <50 mg/ml (1,282 mmol/l) u kobiet w dowolnym czasie.

18. Częstość występowania u pacjentów, u których stwierdzono odstęp QT w zakresie od <450 ms do ≥ 450 ms ze zwiększeniem o ≥ 30 ms. W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny średnia zmiana i częstość występowania u pacjentów, u których nastąpiło znaczące klinicznie zwiększenie odstępu, są porównywalne z wynikiem w grupie placebo.

19. Zmiana od >132 mmol/l do ≤ 132 mmol/l co najmniej w jednym badaniu.

20. Przypadki wyobrażeń oraz zachowań samobójczych były zgłaszane podczas leczenia kwetiapiną lub wkrótce po przerwaniu leczenia (patrz punkty 4.4 oraz 5.1).

21. Patrz punkt 5.1.

22. Zmniejszenie zawartości hemoglobiny do ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) u mężczyzn; do ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) u kobiet co najmniej w jednym pomiarze występowało u 11% pacjentów przyjmujących kwetiapinę we wszystkich badaniach obejmujących otwarte leczenie przedłużone. U tych pacjentów średnie maksymalne zmniejszenie zawartości hemoglobiny w dowolnym momencie wynosiło -1,50 g/dl.

23. Te zgłoszenia często miały miejsce w sytuacji, gdy występowały częstoskurcz, zawroty głowy, niedociśnienie ortostatyczne i (lub) współistniejąca uprzednio choroba układu krążenia lub układu oddechowego.

24. Na podstawie odchyień od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany całkowitej T_4 , wolnej T_4 , całkowitej T_3 oraz wolnej T_3 są definiowane jako $<0,8 \times$ dolnej granicy normy (pmol/l) a zmiana stężenia TSH jako > 5 mIU/l w dowolnym momencie.

25. Na podstawie zwiększonej częstości występowania wymiotów u pacjentów w wieku podeszłym (w wieku ≥ 65 lat).

26. Na podstawie zmiany liczby neutrofilów od $\geq 1,5 \times 10^9/l$ w warunkach wyjściowych do $<0,5 \times 10^9/l$ w dowolnym momencie podczas leczenia oraz na podstawie pacjentów z ciężką neutropenią ($<0,5 \times 10^9/l$) oraz wystąpienia zakażenia w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny (patrz punkt 4.4).

27. Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany liczby eozynofiliów są definiowane jako $>1 \times 10^9$ komórek/l w dowolnym momencie.

28. Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany liczby krwinek białych (WBC) są definiowane jako $\leq 3 \times 10^9/l$ w dowolnym momencie.

29. Na podstawie raportów o działaniach niepożądanych dotyczących zespołu metabolicznego w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny.

30. U niektórych pacjentów w toku badań klinicznych obserwowano pogorszenie więcej niż jednego czynnika metabolicznego, którymi są masa ciała, stężenie glukozy we krwi oraz stężenie lipidów we krwi (patrz punkt 4.4).

31. Patrz punkt 4.6.

32. Może wystąpić podczas lub krótko po rozpoczęciu leczenia i może mu towarzyszyć niedociśnienie oraz (lub) omdlenie. Częstość jest oparta na raportach działań niepożądanych odnoszących się do bradykardii w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny.

33. W oparciu o jedno retrospektywne nierandomizowane badanie epidemiologiczne.

Podczas stosowania leków neuroleptycznych obserwowano przypadki wydłużenia odstępu QT, przedsionkowych zaburzeń rytmu, nagłych niespodziewanych zgonów, zatrzymania akcji serca i *torsades de pointes*, które są uznane za charakterystyczne dla tej grupy leków.

Dzieci i młodzież

Powyżej wymienione działania niepożądane u dorosłych odnoszą się również do dzieci i młodzieży. Poniżej przedstawiono zbiorcze zestawienie działań niepożądanych występujących częściej u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub działań niepożądanych, których nie stwierdzono u pacjentów dorosłych.

Tabela 2. Działania niepożądane u dzieci i młodzieży związane z leczeniem kwetiapiną, które występują częściej niż u dorosłych lub nie były obserwowane w populacji pacjentów dorosłych

Częstość występowania działań niepożądanych określona jest jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Częstość	
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	
Bardzo często:	zwiększenie stężenia prolaktyny ¹
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Bardzo często:	zwiększenie łaknienia
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Bardzo często:	objawy pozapiramidowe ^{3,4}
Często:	omdlenie
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Bardzo często:	zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi ²
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Często:	zapalenie błony śluzowej nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Bardzo często:	wymioty
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Często:	drażliwość ³

1. Stężenia prolaktyny (pacjenci <18 lat): >20 µg/l (>869,56 mmol/l) u mężczyzn; >26 µg/l (>1130,428 mmol/l) u kobiet w każdym wieku. Zwiększenie stężenia prolaktyny do >100 µg/l wystąpiło u mniej niż 1% pacjentów.

2. Na podstawie zmian powyżej klinicznie istotnych progów (przyjętych za kryteriami National Institutes of Health) lub zwiększenia >20 mmHg w odniesieniu do ciśnienia skurczowego lub o >10 mmHg w odniesieniu do ciśnienia rozkurczowego podczas dowolnego pomiaru w dwóch ostrych (3-6 tygodni) badaniach kontrolowanych placebo u dzieci i młodzieży w porównaniu z pacjentami dorosłymi.

3. Uwaga: Częstość występowania jest zbliżona do obserwowanej u dorosłych, jednak drażliwość u dzieci i młodzieży może wynikać z innych uwarunkowań klinicznych niż u dorosłych.

4. Patrz punkt 5.1.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Na ogół zgłaszane objawy przedmiotowe i podmiotowe wynikały z nasilenia znanych działań farmakologicznych substancji czynnej, czyli była to senność, uspokojenie, tachykardia, niedociśnienie i objawy wynikające z działania przeciwcholinergicznego.

Przedawkowanie może prowadzić do wydłużenia odstępu QT, drgawek, stanu padaczkowego, rozpadu mięśni prążkowanych, niewydolności oddechowej, zatrzymania moczu, splątania, zespołu majaczeniowego oraz (lub) pobudzenia psychicznego, śpiączki oraz zgonu. Pacjenci ze współistniejącą uprzednio ciężką chorobą układu krążenia mogą być bardziej narażeni na wystąpienie efektów przedawkowania (patrz punkt 4.4, Niedociśnienie ortostatyczne).

Postępowanie w wypadku przedawkowania

Brak specyficznego antidotum dla kwetiapiny. W przypadkach ciężkich objawów, należy wziąć pod uwagę możliwość zażycia kilku leków; zalecane jest leczenie na oddziale intensywnej opieki medycznej, w tym utrzymanie drożności dróg oddechowych, zapewnienie odpowiedniej ilości tlenu i wentylacji oraz monitorowanie i podtrzymywanie czynności układu krążenia.

Na podstawie informacji w publicznie dostępnych źródłach wiadomo, że pacjenci z zespołem majaczeniowym i pobudzeniem oraz ewidentnym zespołem antycholinergicznym mogą być leczeni fizostyginą 1-2 mg (ze stosowaniem ciągłego monitorowania EKG). Nie jest to zalecane jako leczenie standardowe, ze względu na potencjalny ujemny wpływ fizostygminy na przewodnictwo wewnątrzsercowe. Fizostygmina może być stosowana, jeżeli u pacjenta nie występują żadne nieprawidłowości w zapisie EKG. Nie należy stosować fizostygminy w przypadku zaburzeń rytmu, dowolnego stopnia bloku serca lub poszerzenia zespołu QRS.

Nie badano stosowania środków zmniejszających wchłanianie w razie przedawkowania, jednak gdy podejrzewane jest ciężkie przedawkowanie, może być wskazane płukanie żołądka, najlepiej w ciągu godziny od zażycia leku. Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego.

Oporne niedociśnienie należy leczyć podając dożylnie płyny i (lub) leki sympatykomimetyczne. Należy unikać podawania epinefryny i dopaminy, gdyż stymulacja receptorów beta może pogłębić niedociśnienie w warunkach blokady receptorów alfa wywołanej kwetiapiną.

Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą opieką i kontrolą lekarską, aż do chwili powrotu do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne; diazepiny, oksazepiny, tiazepiny i oksepiny; Kod ATC: N05AH04.

Mechanizm działania

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej aktywny metabolit, osoczowy - norkwetiapina, działają na wiele receptorów neuroprzekaźników. Kwetiapina i norkwetiapina wykazują powinowactwo do receptorów serotoninowych (5HT₂) i receptorów dopaminowych D₁ i D₂ w mózgu. Uważa się, że za przeciwpsychotyczne właściwości kliniczne i za małą częstość pozapiramidowych działań niepożądanych kwetiapiny, w porównaniu do typowych

leków przeciwpsychotycznych, odpowiada połączenie antagonizmu wobec receptorów 5HT₂ i D₂ oraz bardziej wybiórcze działanie na receptory 5HT₂ niż D₂. Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują zauważalnego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, lecz mają duże powinowactwo do receptorów histaminergicznych oraz α_1 -adrenergicznych i umiarkowane powinowactwo do receptorów α_2 -adrenergicznych. Kwetiapina nie wykazuje powinowactwa lub ma małe powinowactwo do receptorów muskarynowych podczas, gdy norkwetiapina wykazuje umiarkowane do dużego powinowactwo do szeregu receptorów muskarynowych, co może tłumaczyć działanie przeciwocholinergiczne. Hamowanie przez norkwetiapinę czynnika transportującego norepinefrynę (NET) oraz jej częściowe oddziaływanie agonistyczne na receptory 5HT_{1A} może przyczynić się do skuteczności terapeutycznej kwetiapiny, jako leku przeciwdepresyjnego.

Działanie farmakodynamiczne

Kwetiapina wykazuje aktywność w testach aktywności przeciwpsychotycznej, takich jak test uwarunkowanego unikania. Kwetiapina hamuje także działanie agonistów dopaminy, co można zbadać zarówno behawioralnie, jak i elektrofizjologicznie, oraz zwiększa stężenie metabolitów dopaminy, co jest neurochemicznym wskaźnikiem blokady receptorów D₂.

W przedklinicznych testach na wykrywanie objawów pozapiramidowych wynika, że kwetiapina jest odmienna od standardowych leków przeciwpsychotycznych i ma właściwości atypowe. Podczas przewlekłego stosowania, kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów dopaminowych D₂. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie kataleptyczne po dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D₂. Podczas przewlekłego stosowania, kwetiapina wykazuje wybiórcze działania na układ limbiczny, wywołując blokadę depolaryzacyjną szlaku mezolimbicznego, nie wpływając na zawierające dopaminę neurony układu nigrostriatalnego. Kwetiapina, po ostrym i przewlekłym podawaniu, w nieznacznym stopniu wywołuje objawy dystonii u uwrażliwionych podawaniem haloperydolu małą z rodzaju *Cebus* (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania:

Schizofrenia

W trzech próbach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią z zastosowaniem różnych dawek kwetiapiny nie wykazano różnicy pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych lub potrzeby dodatkowego stosowania leków przeciwcholinergicznych pomiędzy grupą, która otrzymała kwetiapinę, a grupą otrzymującą placebo. Badanie kliniczne kontrolowane placebo oceniające stosowanie stałych dawek kwetiapiny w zakresie od 75 do 750 mg/dobę, nie wykazało różnicy pod względem zwiększenia częstości objawów pozapiramidowych lub potrzeby dodatkowego stosowania leków przeciwcholinergicznych.

W długoterminowych badaniach klinicznych z zastosowaniem ślepej próby nie weryfikowano skuteczności kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu w zapobieganiu nawrotom schizofrenii. W badaniach otwartych z udziałem pacjentów ze schizofrenią wykazano skuteczność kwetiapiny w podtrzymywaniu klinicznej poprawy podczas kontynuowania terapii u pacjentów, u których otrzymano wstępną odpowiedź na leczenie, co sugeruje pewną długoterminową skuteczność.

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe

W czterech kontrolowanych placebo badaniach klinicznych oceniających dawki kwetiapiny do 800 mg/dobę w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów maniakalnych (w dwóch kwetiapinę stosowano w monoterapii i w dwóch w terapii skojarzonej z litem lub diwalproinianem), nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami otrzymującymi kwetiapinę i placebo, pod względem częstości występowania pozapiramidowych działań niepożądanych lub równoczesnego stosowania leków przeciwcholinergicznych.

W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano kwetiapinę w monoterapii w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim kwetiapina wykazała większą skuteczność niż placebo w zmniejszaniu objawów maniakalnych w trzecim i dwunastym tygodniu leczenia. Brak wyników badań długookresowych wskazujących na skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu kolejnym epizodom manii lub depresji. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny razem z diwalproinianem lub litem w leczeniu ostrych umiarkowanych i ciężkich epizodów maniakalnych w 3 i 6 tygodniu są ograniczone, jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Dane z badań

wskazały na wystąpienie efektu addycyjnego w 3 tygodniu stosowania. Drugie badanie nie wykazało efektu addycyjnego w 6 tygodniu.

Uśredniona dawka kwetiapiny w ostatnim tygodniu leczenia u pacjentów reagujących na leczenie wynosiła około 600 mg/dobę, a około 85% pacjentów reagujących na leczenie przyjmowało dawkę w zakresie 400 do 800 mg/dobę.

W dodatkowych czterech badaniach klinicznych dotyczących stosowania kwetiapiny, podczas 8-tygodniowej terapii u pacjentów z epizodami depresji o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I i II, stosowanie kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg, było znacząco skuteczniejsze niż placebo w odniesieniu do odpowiednich wartości: średnia poprawa według skali MADRS i odpowiedź zdefiniowana jako przynajmniej 50% poprawa całkowitego wyniku według skali MADRS w porównaniu do wartości wyjściowych. Nie stwierdzono różnicy w wielkości odpowiedzi pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących kwetiapinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg.

W przedłużonej obserwacji dwóch powyższych badań, wykazano, że długotrwałe leczenie pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na stosowanie kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg lub 600 mg było skuteczniejsze w porównaniu z placebo, w odniesieniu do objawów depresji, ale nie w odniesieniu do objawów maniakalnych.

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przeciwdziałania nawrotom oceniających kwetiapinę w skojarzeniu z lekami stabilizującymi nastrój u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, połączenie z kwetiapiną wykazało większą skuteczność niż leki stabilizujące nastrój stosowane w monoterapii w wydłużaniu czasu do nawrotu zmienionego nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego). Kwetiapinę podawano w dawce od 400 mg do 800 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych w połączeniu z litem lub walproinianem.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem soli litu oraz kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu *versus* placebo oraz kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów dorosłych z ostrym stanem maniakalnym, różnica średniej poprawy YMRS pomiędzy grupą przyjmujących dodatkowo sole litu a grupą przyjmującą dodatkowo placebo wyniosła 2,8 punktu a różnica odsetków pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (odpowiedź określono jako 50% poprawę YMRS względem wartości wyjściowej) wyniosła 11% (79% w grupie soli litu vs. 68% w grupie placebo).

W jednym długotrwałym badaniu (do 2 lat stosowania) oceniającym przeciwdziałanie nawrotom u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, kwetiapina wykazała większą skuteczność w porównaniu z placebo w wydłużaniu czasu do nawrotu zmiennego nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego) u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I. Zmiany nastrojów obserwowano u 91 pacjentów (22,5%) w grupie stosującej kwetiapinę, u 208 pacjentów (51,5%) w grupie placebo i u 95 (26,1%) w grupie leczonej litem. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na terapię kwetiapiną, porównując dalsze leczenie kwetiapiną do zmiany terapii z kwetiapiny na lit, nie wydaje się by tej zmianie terapii towarzyszyło wydłużenie czasu do nawrotu zmienionego nastroju.

W badaniach klinicznych wykazano, że kwetiapina podawana dwa razy na dobę jest skuteczna w leczeniu schizofrenii i manii, choć jej farmakokinetyczny okres półtrwania wynosi około 7 godzin. Zostało to również potwierdzone w badaniu z wykorzystaniem emisyjnej tomografii pozytonowej, które wykazało, że kwetiapina łączy się z receptorami 5HT₂ i D₂ aż do 12 godzin. Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania dawek powyżej 800 mg/dobę.

Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkotrwałych, kontrolowanych placebo próbach klinicznych u pacjentów ze schizofrenią i epizodem manii w przebiegu choroby dwubiegunowej łączna częstość występowania objawów

pozapiramidowych była podobna do tej w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 8,0% w grupie przyjmującej placebo; epizod manii w przebiegu choroby dwubiegunowej: 11,2% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 11,4% w grupie przyjmującej placebo). W krótkotrwałych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z dużą depresją (MDD) i epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej obserwowano zwiększoną częstość objawów pozapiramidowych u pacjentów stosujących kwetiapinę w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, u pacjentów z epizodem depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie otrzymującej kwetiapinę wynosiła 8,9% w porównaniu do 3,8% dla grupy przyjmującej placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących monoterapii w dużej depresji, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% po zastosowaniu kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu i 3,2% w grupie stosującej placebo. W krótkotrwałym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo dotyczącym monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku z dużą depresją (MDD), skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu i 2,3% w grupie stosującej placebo. W wypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, jak i dużej depresji, częstość pojedynczych działań niepożądanych (np. akatyzi, zaburzeń pozapiramidowych, drżeń, dyskinezji, dystonii, niepokoju, mimowolnych kurczów mięśni, nadaktywności psychoruchowej i sztywności mięśni) nie przekroczyła 4% w żadnej z badanych grup.

W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach (trwających od 3 do 8 tygodni) z ustalonymi dawkami (5 mg/dobę do 800 mg/dobę) stwierdzono średnie zwiększenie masy ciała u pacjentów leczonych kwetiapiną w zakresie od 0,8 kg dla dawki dobowej 50 mg do 1,4 kg dla dawki dobowej 600 mg (z mniejszym wzrostem dla dawki dobowej 800 mg), w porównaniu z 0,2 kg u pacjentów stosujących placebo. Odsetek pacjentów leczonych kwetiapiną, których masa ciała zwiększyła się o $\geq 7\%$ wyniósł od 5,3% dla dawki dobowej 50 mg do 15,5% dla dawki dobowej 400 mg (z mniejszym wzrostem dla dawki dobowej 600 mg i 800 mg), w porównaniu z 3,7% dla pacjentów leczonych placebo.

Sześciotygodniowe, randomizowane badanie kliniczne z zastosowaniem soli litu i kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu *versus* placebo oraz kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów dorosłych z objawami ostrej manii wykazało, że leczenie skojarzone kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu z solami litu prowadzi do występowania większej liczby zdarzeń niepożądanych (63% *versus* 48% w grupie przyjmujących kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z placebo). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wykazały większą częstość występowania objawów pozapiramidowych, które stwierdzano u 16,8% pacjentów w grupie z terapią dodaną solami litu a u 6,6% w grupie przyjmujących dodatkowo placebo, z których większość stanowiło drżenie występujące u 15,6% pacjentów w grupie soli litu a u 4,9% pacjentów w grupie placebo. Częstość występowania senności była większa w grupie leczonych kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z solami litu (12,7%) w porównaniu z grupą leczonych kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z placebo (5,5%). Ponadto, zwiększenie masy ciała ($\geq 7\%$) na koniec okresu leczenia wystąpiło u większego odsetka pacjentów leczonych solami litu (8,0%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (4,7%).

Dłuższe badania kliniczne dotyczące zapobiegania nawrotom miały okres otwarty (trwający od 4 do 36 tygodni), podczas którego pacjenci byli leczeni kwetiapiną, następnie okres odstawienia, podczas którego pacjenci byli losowo przydzielani do grupy stosującej kwetiapinę lub grupy placebo. U pacjentów przydzielonych do grupy stosującej kwetiapinę średnie zwiększenie masy ciała w okresie otwartym wynosiło 2,56 kg, a do 48. tygodnia okresu randomizacji średnie zwiększenie masy ciała wynosiło 3,22 kg w porównaniu do stanu wyjściowego przed badaniem otwartym. U pacjentów przydzielonych do grupy placebo średnie zwiększenie masy ciała w okresie otwartym wynosiło 2,39 kg, a do 48. tygodnia okresu randomizacji 0,89 kg w porównaniu ze stanem wyjściowym przed badaniem otwartym.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych wśród pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychiatrycznymi w przebiegu chorób otepiennych, częstość działań niepożądanych mózgowo-naczyniowych na 100-pacjentolat nie była większa w grupie stosującej kwetiapinę niż w grupie placebo.

We wszystkich krótkoterminowych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, częstość występowania przynajmniej raz liczby neutrofilów $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 1,9% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę w porównaniu do 1,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania zmian od $> 0,5$ do $< 1,0 \times 10^9/l$ była taka sama (0,2%) u pacjentów leczonych kwetiapiną, jak w grupie pacjentów przyjmujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z kontrolą innego aktywnego leku) u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ częstość zmniejszenia przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochłonnych do $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 2,9%, a osiągnięcia wartości do $< 0,5 \times 10^9/l$ wynosiła 0,21% u pacjentów leczonych kwetiapiną.

Leczenie kwetiapiną związane było z niewielkim, zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy. Częstość występowania wahań stężenia TSH wynosiła 3,2% dla pacjentów przyjmujących kwetiapinę w porównaniu do 2,7% w grupie przyjmującej placebo. Częstość występowania wzajemnych, klinicznie istotnych wahań stężenia trójiodotyroniny (T_3) lub tyroksyny (T_4) oraz TSH w tych badaniach odnotowano rzadko, a obserwowane zmiany w poziomie hormonów tarczycy nie były związane z klinicznymi objawami niedoczynności tarczycy. Maksymalne zmniejszenie stężenia całkowitej i wolnej tyroksyny (T_4) następowało w ciągu pierwszych 6 tygodni stosowania kwetiapiny, bez dalszego zmniejszania w trakcie długotrwałego stosowania. Niemal w 2/3 wszystkich przypadków po przerwaniu leczenia kwetiapiną stężenia całkowitego i wolnego T_4 powracały do wartości prawidłowych, niezależnie od czasu trwania leczenia.

Zaćma/zmętnienie soczewki

W badaniu klinicznym oceniającym możliwość wywoływania zaćmy przez kwetiapinę (200-800 mg na dobę) w porównaniu z rysperydonem (2-8 mg/dobę) u pacjentów stosujących je przez przynajmniej 21 miesięcy w leczeniu schizofrenii lub zaburzeń schizoafektywnych, odsetek pacjentów ze zwiększonym stopniem zmętnienia soczewki nie był wyższy w przypadku kwetiapiny (4%) niż rysperydonu (10%).

Dzieci i młodzież

Skuteczność kliniczna

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania kwetiapiny ustalano w trwającym trzy tygodnie badaniu klinicznym kontrolowanym placebo u pacjentów z manią (liczba pacjentów $n = 284$ pacjentów w wieku 10-17 lat, pochodzących ze Stanów Zjednoczonych). U około 45% tych pacjentów dodatkowo zdiagnozowano ADHD. Ponadto przeprowadzono 6-tygodniowe badanie kliniczne kontrolowane placebo u pacjentów ze schizofrenią (liczba pacjentów $n = 222$ w wieku 13-17 lat). W obydwu badaniach wykluczono pacjentów, którzy wcześniej nie odpowiadali na leczenie kwetiapiną. Leczenie kwetiapiną rozpoczęto od dawki 50 mg/dobę, a w dniu drugim zwiększono do 100 mg/dobę, następnie dawka była zwiększana do dawki docelowej (w leczeniu manii 400-600 mg/dobę, w leczeniu schizofrenii 400-800 mg/dobę) o 100 mg na dobę podawanej 2 lub 3 razy na dobę.

W badaniach dotyczących leczenia manii różnica w zmianie średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła w skali YMRS $-5,21$ dla kwetiapiny podawanej w dawce 400 mg/dobę i $-6,56$ dla kwetiapiny podawanej w dawce 600 mg/dobę (leczenie aktywne bez użycia placebo), co stanowi wynik maksymalny. Liczba pacjentów wykazujących poprawę stanu klinicznego ($\geq 50\%$ w skali YMRS) to 64% wśród pacjentów przyjmujących kwetiapinę w dawce 400 mg/dobę, 58% wśród pacjentów przyjmujących kwetiapinę w dawce 600 mg/dobę i 37% pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniach dotyczących leczenia schizofrenii różnica w zmianie średniej najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła w skali PANSS $-8,16$ dla kwetiapiny podawanej w

dawce 400 mg/dobę i -9,29 dla kwetiapiny podawanej w dawce 800 mg/dobę (leczenie aktywne bez użycia placebo). Ani mała dawka kwetiapiny (400 mg/dobę), ani duża dawka (800 mg/dobę) nie wywołała odpowiedzi na leczenie u większej liczby pacjentów niż w przypadku placebo. Odpowiedź pacjentów na leczenie zdefiniowano tutaj jako zmniejszenie nasilenia objawów schizofrenii w skali PANSS o $\geq 30\%$ w stosunku do wartości wyjściowej. Zarówno w przypadku pacjentów z rozpoznaniem manii, jak i schizofrenii, podawanie większych dawek wiązało się ze zmniejszeniem odpowiedzi na leczenie.

W trzecim krótkoterminowym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z zastosowaniem monoterapii kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) z depresją w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, skuteczność leczenia nie została wykazana.

Brak danych dotyczących podtrzymania skuteczności leczenia lub zapobiegania nawrotom choroby w tej grupie wiekowej.

Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkotrwałych badaniach klinicznych wśród pacjentów pediatrycznych z zastosowaniem kwetiapiny opisanych powyżej częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie przyjmujących leczenie aktywne vs. placebo wynosiła 12,9% vs. 5,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 3,6% vs. 1,1% w badaniu dotyczącym manii w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych oraz 1,1% vs. 0% w badaniu dotyczącym depresji w zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Odsetki przypadków przyrostu masy ciała $\geq 7\%$ względem wartości wyjściowej w grupie przyjmujących lek aktywny vs. placebo wynosiły 17% vs. 2,5% w badaniach dotyczących schizofrenii oraz manii w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych oraz 13,7% vs. 6,8% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Odsetki zdarzeń związanych z samobójstwem w grupie leczonych lekiem aktywnym *versus* placebo wynosiły 1,4% vs. 1,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 1,0% vs. 0% w badaniu dotyczącym manii w przebiegu choroby dwubiegunowej oraz 1,1% vs. 0% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Podczas przedłużonej fazy obserwacji kontrolnej po leczeniu w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych zaobserwowano dwa dodatkowe zdarzenia związane z samobójstwem u dwóch pacjentów; jeden z tych pacjentów w czasie zaistnienia zdarzenia przyjmował leczenie kwetiapiną.

Bezpieczeństwo stosowania długoterminowego

Otwarte, 26-tygodniowe przedłużone fazy badań klinicznych dotyczących zaostrzeń [liczba pacjentów (n) = 380], w których kwetiapinę podawano w dawce 400-800 mg/dobę, dostarczyły dodatkowych danych na temat bezpieczeństwa stosowania. Odnotowano zwiększenie ciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży; wzmożony apetyt, objawy pozapiramidowe i zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy obserwowano częściej u dzieci i młodzieży niż u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.4 i 4.8). Jeżeli chodzi o przyrost masy ciała, to po uwzględnieniu prawidłowego wzrostu w dłuższym czasie, jako miarę klinicznie istotnej zmiany przyjęto zwiększenie wskaźnika masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI) o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego; kryterium to spełniło 18,3% pacjentów, którzy byli leczeni kwetiapiną przez co najmniej 26 tygodni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Absorpcja

Kwetiapina jest dobrze wchłaniana i w dużym stopniu metabolizowana po podaniu doustnym. Przyjmowanie pokarmu nie ma znaczącego wpływu na biodostępność. Maksymalne stężenie molowe aktywnego metabolitu kwetiapiny w stanie stacjonarnym wynosi 35% wartości uzyskiwanej dla kwetiapiny. Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa w całym zatwierdzonym zakresie dawkowania.

Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

Metabolizm

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny mniej niż 5% podanej substancji wydalone jest w postaci niezmienionej z moczem i kałem. Badania *in vitro* wykazały, że CYP3 A4 jest głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny w układzie enzymatycznym cytochromu P450. Norkwetiapina powstaje i jest metabolizowana głównie przez CYP3A4.

Około 73% radioaktywności wydalone jest z moczem, a 21% z kałem.

Ustalono, że *in vivo* kwetiapina oraz kilka jej metabolitów (w tym norkwetiapina) są słabymi inhibitorami ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. *In vitro* zahamowanie cytochromu CYP zachodzi wyłącznie w stężeniach około 5 do 50 razy większych niż wartości występujące u ludzi po zastosowaniu dawek w zakresie od 300 do 800 mg na dobę. Na podstawie wyników badania *in vitro*, jest mało prawdopodobne, że równoczesne podawanie kwetiapiny z innymi lekami spowoduje znaczące klinicznie hamowanie zależnego od cytochromu P450 metabolizmu tego drugiego leku. Z badań na zwierzętach wynika, że kwetiapina może indukować enzymy cytochromu P450. Jednakże specyficzne badanie dotyczące interakcji u pacjentów z psychozą nie wykazało zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

Eliminacja

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i norkwetiapiny wynosi odpowiednio około 7 i 12 godzin.

Mniej niż 5% średniej molowej dawki frakcji wolnej kwetiapiny oraz jej aktywnego metabolitu, norkwetiapiny jest wydalone z moczem.

Specjalne grupy pacjentów

Płeć

Farmakokinetyka kwetiapiny nie różni się u mężczyzn i kobiet.

Pacjenci w podeszłym wieku

Średni klirens kwetiapiny u osób w podeszłym wieku jest około 30 do 50% mniejszy niż u dorosłych w wieku 18-65 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Średni klirens osoczowy kwetiapiny był zmniejszony o około 25% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m²), ale poszczególne wartości klirensu mieszczą się w zakresie wartości stwierdzanych u osób zdrowych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami czynności wątroby (stabilna alkoholowa marskość wątroby). Ponieważ kwetiapina jest głównie metabolizowana w wątrobie, u osób z zaburzeniami jej czynności stężenie w osoczu może być zwiększone. Może być konieczne zmniejszenie dawki w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne pochodzą z badań wykonanych z udziałem 9 dzieci w wieku 10-12 lat i 12 pacjentów nastoletnich, których leczono kwetiapiną w stałej dawce 400 mg podawanej w dwóch dawkach. W stanie stacjonarnym, unormowane zależnie od dawki stężenie w osoczu związku macierzystego, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (10-17 lat) było zbliżone do obserwowanego u pacjentów dorosłych, jednakże C_{max} u dzieci było w wyższych wartościach zakresu obserwowanego u dorosłych. AUC i C_{max} aktywnego metabolitu, norkwetiapiny, były wyższe niż u dorosłych odpowiednio o około 62% i 49% u dzieci (10-12 lat) i odpowiednio o około 28% i 14% u młodzieży (13-17 lat).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro* badaniach genotoksyczności nie obserwowano działania genotoksycznego. U zwierząt laboratoryjnych przy poziomie ekspozycji mającym znaczenie kliniczne obserwowano poniższe zaburzenia, które dotychczas nie zostały potwierdzone w długotrwałych badaniach:

U szczurów obserwowano odkładanie się barwnika w tarczycy; u małp *Cynomolgus* hipertrofię komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego, zmniejszenie stężenia T₃, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby białych i czerwonych krwinek; u psów zmętnienie rogówki i zaćmę (patrz punkt 5.1 Zaćma/zmętnienie soczewki).

W badaniu toksycznego oddziaływania na zarodek i płód u królików obserwowano zwiększoną częstość występowania przykurczu łap przednich i tylnych. Efekt ten występował przy obecności wyraźnego oddziaływania leku na organizm matczynej, przejawiającego się zmniejszonym przyrostem masy ciała samicy ciężarnej. Te działania były wyraźnie widoczne przy poziomie ekspozycji samicy podobnym lub nieco większym niż występujący u ludzi przy stosowaniu maksymalnej dawki terapeutycznej. Istotność tych spostrzeżeń dla stosowania leku u ludzi jest nieznana.

W badaniu dotyczącym płodności przeprowadzonym u szczurów stwierdzono marginalne zmniejszenie płodności samców oraz ciężę urojone, przedłużające się fazy międzyrujowe, wydłużenie czasu od kohabitacji do spółkowania oraz zmniejszenie odsetka cięż. Te efekty są związane ze zwiększeniem stężenia prolaktyny i nie mają bezpośredniego znaczenia u ludzi ze względu na różnice międzygatunkowe w zakresie hormonalnej regulacji rozrodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K-25
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 4000
Żelaza tlenek żółty (E 172) - tylko tabletki 25 mg i 100 mg
Żelaza tlenek czerwony (E 172) - tylko tabletki 25 mg

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

Pojemnik z HDPE

Okres ważności po pierwszym otwarciu pojemnika: 3 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium: 6 (tylko tabletki 25 mg), 10, 20, 30, 30 x 1, 50, 60, 90, 98, 100, 100 x 1, 120 (tylko tabletki 300 mg), 180 (tylko tabletki 300 mg) lub 240 (tylko tabletki 300 mg) tabletek w tekturowym pudełku.

Pojemnik z HDPE z zamknięciem z PP, w tekturowym pudełku: 250 tabletek (tylko 100 mg i 200 mg).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25 mg: pozwolenie nr 21430

100 mg: pozwolenie nr 21431

200 mg: pozwolenie nr 21432

300 mg: pozwolenie nr 21433

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.09.2013 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.03.2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.12.2018 r.