

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kventiax SR, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Kventiax SR, 150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Kventiax SR, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Kventiax SR, 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Kventiax SR, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kventiax SR, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 50 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).

Kventiax SR, 150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 150 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).

Kventiax SR, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 200 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).

Kventiax SR, 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 300 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).

Kventiax SR, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 400 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 119,44 mg laktozy i 8,44 mg sodu.

150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 37,57 mg laktozy i 14,53 mg sodu.

200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 50,09 mg laktozy i 19,38 mg sodu.

300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 75,15 mg laktozy i 29,06 mg sodu.

400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 14,73 mg laktozy i 23,46 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Białe lub prawie białe, lekko obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki, ze ściętymi krawędziami z wytłoczonym oznakowaniem „50” po jednej stronie tabletki; wymiary tabletki: długość: 16,2 mm, grubość: 4,0-5,2 mm

150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Różowo pomarańczowe, okrągłe obustronnie wypukłe tabletki powlekane ze ściętymi krawędziami; wymiary tabletki: średnica: 10 mm, grubość: 4,6-6,0 mm

200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Żółto brązowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane; wymiary tabletki: długość: 16 mm, grubość: 5,6-7,1 mm

300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Jasnobrązowo żółte, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki; wymiary tabletki: długość: 19,1 mm, grubość: 5,9-7,4 mm

400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki z wytłoczonym oznakowaniem „400” po jednej stronie; wymiary tabletki: długość: 18,7-19,5 mm, grubość: 5,5-7,1 mm

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Kventiax SR jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu schizofrenii;
- w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, w tym:
 - epizodów maniakałnych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych;
 - epizodów ciężkiej depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych;
 - zapobieganiu nawrotom epizodów maniakałnych lub epizodów depresyjnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych u pacjentów, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną;
- w terapii wspomagającej ciężkich epizodów depresyjnych u pacjentów z dużą depresją (ang. *Major Depressive Disorder*, MDD), którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na monoterapię lekiem przeciwdepresyjnym (patrz punkt 5.1). Przed rozpoczęciem leczenia klinicyści powinni uwzględnić profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Kventiax SR (patrz punkt 4.4).

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 oraz epizodów maniakałnych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

Kventiax SR powinien być podawany przynajmniej jedną godzinę przed posiłkiem. Dawka dobową rozpoczynającą terapię wynosi 300 mg w dniu 1. i 600 mg w dniu 2. Zalecana dawka dobową wynosi 600 mg, jednak w klinicznie uzasadnionych przypadkach dawkę można zwiększyć do 800 mg na dobę. Dawka powinna być dostosowana, w zakresie dawek skutecznych od 400 mg do 800 mg na dobę, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie. Nie ma konieczności zmiany dawki podczas terapii podtrzymującej w schizofrenii.

Leczenie ciężkich epizodów depresyjnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

Kventiax SR powinien być stosowany przed snem. Przez pierwsze cztery dni leczenia całkowite dawki dobowe wynoszą odpowiednio: 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.) i 300 mg (dzień 4.). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie obserwowano dodatkowych korzyści ze stosowania kwetiapiny w dawce 600 mg w porównaniu z dawką 300 mg (patrz punkt 5.1). W pojedynczych przypadkach korzystne może być stosowanie dawki 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. U niektórych pacjentów, w przypadku problemów

wynikających z gorszej tolerancji leczenia, w badaniach klinicznych wykazano, że można rozważyć zmniejszenie dawki do minimum 200 mg.

Zapobieganie nawrotom w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych

Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie produktem leczniczym Kventiax SR w leczeniu ostrych zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, powinni kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego Kventiax SR w tej samej dawce przed snem, w celu zapobiegania nawrotom epizodów maniakalnych, maniakalno-depresyjnych lub depresyjnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Dawka produktu leczniczego Kventiax SR może być dostosowana w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta, w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na dobę. Ważne, aby w leczeniu podtrzymującym stosować najmniejsze skuteczne dawki.

Terapia wspomagająca w leczeniu ciężkich epizodów depresyjnych w dużej depresji (MDD)

Kventiax SR powinien być stosowany przed snem. Dawka dobową na początku leczenia wynosi 50 mg w dniach 1. i 2., a 150 mg w dniach 3. i 4. Działanie przeciwdepresyjne obserwowano po dawkach 150 mg i 300 mg na dobę w krótkotrwałych badaniach klinicznych w terapii wspomagającej (z amitryptyliną, bupropionem, cytalopramem, duloksetyną, escytalopramem, fluoksetyną, paroksetyną, sertralina i wenlafaksyną - patrz punkt 5.1) i po dawkach 50 mg na dobę w badaniach krótkookresowych w monoterapii. Istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych podczas stosowania kwetiapiny w większych dawkach. Dlatego lekarz powinien zapewnić stosowanie najmniejszej skutecznej dawki, zaczynając leczenie od 50 mg na dobę. Konieczność zwiększenia dawki ze 150 mg do 300 mg na dobę powinna wynikać z indywidualnej oceny stanu pacjenta.

Zmiana leczenia z kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu

W celu ułatwienia dawkowania, u pacjentów stosujących w dawkach podzielonych kwetiapinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, możliwa jest zmiana leczenia na produkt leczniczy Kventiax SR stosowany w równoważnej całkowitej dawce dobowej przyjmowanej raz na dobę. Konieczne może być indywidualne dostosowanie dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne, Kventiax SR należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie leczenia. Konieczne może być wolniejsze zwiększanie dawki produktu leczniczego Kventiax SR i stosowanie mniejszej dawki dobowej niż u młodszych pacjentów. Średni klirens osoczowy kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku był zmniejszony o 30% do 50% w porównaniu z wartościami występującymi u młodszych pacjentów. U osób w podeszłym wieku leczenie należy rozpoczynać od dawki dobowej wynoszącej 50 mg na dobę. Następnie dawkę można zwiększać o 50 mg na dobę do czasu osiągnięcia dawki skutecznej, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

U pacjentów w podeszłym wieku z ciężkimi epizodami depresyjnymi w dużej depresji (MDD) dawkowanie należy rozpoczynać od 50 mg na dobę w dniach od 1. do 3., zwiększając do 100 mg na dobę w dniu 4. i do 150 mg na dobę w dniu 8. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, zaczynając od 50 mg na dobę. Jeśli w oparciu o indywidualną ocenę stanu pacjenta trzeba zwiększyć dawkę do 300 mg na dobę, nie należy wprowadzać tego dawkowania przed 22. dniem leczenia.

Nie badano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat z epizodami depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

Dzieci i młodzież

Kventiax SR nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych uzasadniających stosowanie w tej grupie wiekowej. Dostępne dane z badań klinicznych kontrolowanych placebo przedstawione są w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego Kventiax SR należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie stosowania. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpocząć od dawki dobowej wynoszącej 50 mg. Dawkę można zwiększać o 50 mg na dobę, aż do dawki skutecznej, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

Sposób podawania

Kventiax SR należy przyjmować raz na dobę, bez pokarmu. Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich dzielić, żuć ani kruszyć.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów układu cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy HIV, leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ istnieje kilka wskazań do stosowania produktu leczniczego Kventiax SR, należy rozważyć profil bezpieczeństwa leku w odniesieniu do konkretnego rozpoznania u danego pacjenta oraz stosowanej dawki.

Nie ustalono długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w terapii dodanej (wspomagającej) u pacjentów z dużą depresją, określono natomiast długookresową skuteczność i bezpieczeństwo u dorosłych pacjentów, u których stosowano kwetiapinę w monoterapii (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania kwetiapiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ brak danych dotyczących stosowania kwetiapiny w tej grupie wiekowej. Dane z badań klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny wykazały, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa określonego u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane u dzieci i młodzieży występowały częściej niż u dorosłych (zwiększenie łaknienia, 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 badaniach u dorosłych (zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi). U dzieci i młodzieży obserwowano również zmiany czynności gruczołu tarczowego.

Ponadto, długookresowy 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 długookresowy wpływ leczenia na rozwój poznawczy i behawioralny.

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

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleceń i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej klinicznie remisji. W związku z tym, że poprawa może nie wystąpić w ciągu kilku pierwszych lub

więcej tygodni leczenia, pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw zwiększa się we wczesnej fazie poprawy klinicznej. Dodatkowo, lekarz prowadzący powinien uwzględnić ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym zaprzestaniu leczenia kwetiapiną, ze względu na znane czynniki ryzyka związane z leczoną chorobą.

Innym chorobom i zaburzeniom psychicznym, w leczeniu których przepisywana jest kwetiapina, również może towarzyszyć zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi. Ponadto, z zaburzeniami tymi mogą współistnieć epizody ciężkiej depresji. Z tego powodu, podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy podjąć te same środki ostrożności, jakie stosuje się w toku leczenia pacjentów z ciężką depresją.

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.

W krótszych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów z ciężką depresją w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych, dorosłych pacjentów (w wieku poniżej 25 lat), którzy byli leczeni kwetiapiną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 3,0% vs. 0%). W badaniach klinicznych pacjentów z dużą depresją (MDD) częstość występowania zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych pacjentów dorosłych (w wieku poniżej 25 lat) wynosiła 2,1% (3/144) w przypadku kwetiapiny i 1,3% (1/75) w przypadku placebo. 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 ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmian masy ciała, stężenia glukozy we krwi (patrz Hiperglikemia) oraz lipidów, które stwierdzano w badaniach 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, stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych (ang. *Extrapyramidal Syndrome*, EPS) w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych z powodu ciężkich epizodów depresyjnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Stosowanie kwetiapiny wiąże się z występowaniem akatyzy, stanu polegającego na subiektywnym odczuwaniu nieprzyjemnego lub dokuczliwego niepokoju ruchowego wraz z towarzyszącą niemożnością stania lub siedzenia w jednym miejscu. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego zaburzenia jest największe w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których pojawi się niepokój psychoruchowy zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Dyskinezy późne

W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych dyskinez późnych należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia kwetiapiną. Objawy dyskinez późnych mogą pogłębić się lub nawet dopiero pojawić się po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Senność i zawroty głowy

Leczenie kwetiapiną jest związane z występowaniem senności i związanych z nią objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z depresją w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych oraz dużą depresją (MDD) objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych 3 dni leczenia i przeważnie miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt podczas co najmniej pierwszych 2 tygodni od wystąpienia senności lub do czasu poprawy oraz konieczne może być rozważenie przerwania leczenia.

Niedociśnienie ortostatyczne

Leczenie kwetiapiną jest związane z występowaniem niedociśnienia ortostatycznego oraz towarzyszących mu zawrotów głowy (patrz punkt 4.8), które - podobnie jak senność - pojawiają się zwykle w początkowym okresie zwiększania dawki do dawki podtrzymującej. Może to zwiększać częstość przypadkowych urazów (upadek), szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Z tego powodu pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności do czasu poznania możliwych skutków działania tego produktu leczniczego.

Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu, a także w przypadku innych stanów predysponujących do niskiego ciśnienia tętniczego krwi. Jeśli wystąpi niedociśnienie ortostatyczne, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wolniejsze jej zwiększanie, szczególnie u pacjentów ze współistniejącą w tle 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 padaczki

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy częstości napadów padaczki u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Nie są dostępne dane dotyczące częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów z zaburzeniami drgawkowymi w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z padaczką w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Z leczeniem lekami przeciwpsychotycznymi, w tym również kwetiapiną, związane jest występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej. W razie ich wystąpienia należy przerwać leczenie kwetiapiną i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia i agranulocytoza

W badaniach klinicznych z zastosowaniem 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 oczywistej zależności od dawki. Z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu wynika, że w niektórych przypadkach nastąpił zgon. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka są mała liczba leukocytów przed rozpoczęciem leczenia oraz neutropenia wywołana przez leki 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 objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia oraz 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, senności lub bólu gardła) w dowolnym czasie podczas leczenia kwetiapiną. U tych pacjentów należy natychmiast sprawdzić liczbę krwinek białych (WBC) oraz bezwzględną liczbę leukocytów obojętnochłonnych (ANC), szczególnie gdy brak czynników predysponujących.

Działanie przeciwcholinergiczne

Norkwetiapina, czynny metabolit kwetiapiny wykazuje umiarkowane do dużego powinowactwo do szeregu podtypów receptorów muskarynowych. Jest to przyczyną działań niepożądanych wynikających z działania przeciwcholinergicznego podczas podawania kwetiapiny w zalecanych dawkach, podawanej jednocześnie z innymi lekami o działaniu przeciwcholinergicznym lub przy przedawkowaniu. Kwetiapinę 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 podobnych zaburzeń, zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub jaskrą z wąskim kątem przesączania (patrz punkty 4.5, 4.8, 4.9 i 5.1).

Interakcje

Patrz także punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnymi induktorami enzymów wątrobowych, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, znacząco zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe, leczenie kwetiapiną można rozpocząć tylko, gdy w opinii lekarza korzyści wynikające z leczenia kwetiapiną przewyższają ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne, aby zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywać stopniowo i, jeśli jest to konieczne, zastąpić go lekiem niewpływającym na enzymy wątrobowe (np. walproinian sodu).

Masa ciała

U pacjentów leczonych kwetiapiną zgłaszano występowanie zwiększenia masy ciała; u pacjentów należy kontrolować masę ciała i stosować postępowanie odpowiednie klinicznie, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego (patrz punkty 4.8 oraz 5.1).

Hiperglikemia

Rzadko zgłaszano przypadki hiperglikemii i (lub) rozwoju lub nasilenia cukrzycy, której czasem towarzyszyła kwasica ketonowa lub śpiączka, w tym kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). Niekiedy obserwowano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, które może być czynnikiem predysponującym. Zalecane jest stosowne monitorowanie kliniczne, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjenci leczeni dowolnym lekiem przeciwpsychotycznym, w tym kwetiapiną, powinni być obserwowani pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą lub z czynnikami ryzyka cukrzycy powinni być regularnie monitorowani pod kątem pogorszenia kontroli glikemii. Należy prowadzić regularne pomiary masy ciała.

Lipidy

W badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny obserwowano zwiększenie stężenia triglicerydów, cholesterolu LDL oraz cholesterolu całkowitego, a także zmniejszenie stężenia frakcji

HDL (patrz punkt 4.8). W razie zmian stężenia lipidów należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną.

Wydłużenie odstępu QT

Dane z badań klinicznych i ze stosowania kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego wykazały, iż podawanie kwetiapiny nie było związane z utrzymującym się wydłużeniem absolutnego odstępu QT. Po wprowadzeniu do obrotu, wydłużenie odstępu QT obserwowano podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) i po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapinę stosuje się u pacjentów z chorobami układu krążenia lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy też zachować ostrożność, jeśli kwetiapinę stosuje się jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT lub jednocześnie z lekami neuroleptycznymi, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezmią (patrz punkt 4.5).

Kardiomiopatia i zapalenie mięśnia sercowego

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki kardiomiopatii i zapalenia mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8). U pacjentów, u których podejrzewa się kardiomiopatię lub zapalenie mięśnia sercowego należy rozważyć przerwanie leczenia kwetiapiną.

Ciężkie skórne działania niepożądane

W trakcie leczenia kwetiapiną bardzo rzadko zgłaszano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN), ostrą uogólnioną osutkę krostkową (ang. *acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP), rumień wielopostaciowy (ang. *erythema multiforme*, EM) oraz wysypkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS, ang. *reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. SCAR występują zazwyczaj pod postacią jednego lub więcej z następujących objawów: rozległej wysypki skórnej, która może być swędząca lub związana z krostkami, złuszczonego zapalenia skóry, gorączki, uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych i możliwej eozynofilii lub neutrofilii. Większość z tych reakcji wystąpiła w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia kwetiapiną, niektóre reakcje DRESS wystąpiły w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia kwetiapiną. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na ciężkie reakcje skórne, należy niezwłocznie zaprzestać stosowania kwetiapiny i rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia.

Objawy odstawienia

Po nagłym zaprzestaniu podawania kwetiapiny opisywano ostre objawy odstawienia, takie jak bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i rozdrażnienie. Dlatego zaleca się stopniowe odstawianie kwetiapiny przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem

Kwetiapina nie jest zatwierdzona do leczenia psychozy związanej z otępieniem.

W randomizowanych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo u pacjentów z otępieniem, po zastosowaniu niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych obserwowano w przybliżeniu 3-krotne zwiększenie ryzyka powikłań dotyczących układu naczyniowego mózgu. Mechanizm takiego działania nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych i w innych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

Metaanaliza danych dotyczących atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby otępiennej występuje większe ryzyko zgonu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. W dwóch 10-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzonych w tej samej grupie pacjentów (n=710, średnia wieku 83

lata, grupa wiekowa 56-99 lat) śmiertelność w grupie leczonej kwetiapiną wynosiła 5,5% *versus* 3,2% w grupie otrzymującej placebo. Przyczyny śmierci pacjentów były różne, odpowiadały spodziewanym 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 leczenia kwetiapiną zgłaszano występowanie zaburzeń połykania (patrz punkt 4.8). Kwetiapina powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów zagrożonych wystąpieniem 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 zmniejszające motorykę jelit i (lub) którzy nie są w stanie zgłosić objawów zaparcia. U pacjentów z niedrożnością jelit należy stosować ściśle monitorowanie stanu klinicznego i pilne działania terapeutyczne.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE)

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki 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. W zgłoszeniach z okresu po wprowadzeniu do obrotu u wielu pacjentów występowały czynniki ryzyka, mające związek z zapaleniem trzustki, takie jak podwyższone stężenie triglicerydów (patrz punkt 4.4.), kamienie żółciowe 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 maniakałnych 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

Kventiax SR zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Produkt leczniczy zawiera 8,44 mg sodu na tabletkę, co odpowiada 0,42% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Produkt leczniczy zawiera 14,53 mg sodu na tabletkę, co odpowiada 0,73% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Produkt leczniczy zawiera 19,38 mg sodu na tabletkę, co odpowiada 0,97% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Produkt leczniczy zawiera 29,06 mg sodu na tabletkę, co odpowiada 1,45% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Produkt leczniczy zawiera 23,46 mg sodu na tabletkę, co odpowiada 1,17% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ponieważ 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 przeciwocholinergicznym (patrz punkt 4.4).

Głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest CYP3A4. W badaniu interakcji przeprowadzonym u zdrowych ochotników, jednoczesne stosowanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) i ketokonazolu, inhibitora CYP3A4, powodowało 5-krotne do 8-krotnego zwiększenie AUC dla kwetiapiny. Na tej podstawie, jednoczesne stosowanie kwetiapiny i inhibitorów CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się także picia soku grejpfrutowego podczas leczenia kwetiapiną.

W badaniach klinicznych 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. Powodowało to 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 leczenia kwetiapiną. Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (innego leku indukującego enzymy mikrosomalne) powodowało istotne zwiększenie klirensu kwetiapiny, o około 450%. U pacjentów przyjmujących leki indukujące enzymy wątrobowe leczenie kwetiapiną można rozpocząć tylko, jeśli w opinii lekarza korzyść z zastosowania kwetiapiny przewyższa ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne, aby każda zmiana stosowania leku indukującego enzymy wątrobowe odbywała się stopniowo, a jeśli zachodzi taka potrzeba, aby był on zastąpiony innym lekiem niewpływającym na enzymy wątrobowe (np. walproinian sodu) (patrz punkt 4.4).

Parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się istotnie po jednoczesnym zastosowaniu z lekiem przeciwdepresyjnym, imipraminą (inhibitorem CYP 2D6) lub fluoksetyną (inhibitorem CYP 3A4 oraz CYP 2D6).

Parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się istotnie przy jednoczesnym stosowaniu z lekami przeciwpsychotycznymi, tj. rysperydonem lub haloperydolem. Jednoczesne podawanie kwetiapiny i tiorydazyny powoduje zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%. Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną.

Farmakokinetyka soli litu nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu klinicznym soli litu i kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, *versus* placebo i kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów dorosłych z ostrym zespołem maniакаlnym, w grupie przyjmującej sole litu jednocześnie z kwetiapiną zgłaszano 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 zmieniała się w stopniu klinicznie istotnym, w przypadku jednoczesnego stosowania. Badanie retrospektywne u dzieci i młodzieży przyjmujących walproinian, kwetiapinę lub oba te leki wykazało większą częstość leukopenii i neutropenii w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu z każdą z grup monoterapii.

Nie prowadzono formalnych badań interakcji z produktami leczniczymi często stosowanymi w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego.

Zalecana jest ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z produktami leczniczymi, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe lub wydłużać odstęp QT.

U pacjentów przyjmujących kwetiapinę zgłaszano przypadki fałszywie dodatnich wyników badań immunoenzymatycznych dla metadonu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Zaleca się potwierdzenie wątpliwych wyników testu 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 okresie ciąży (tj. od 300 do 1000 zakończonych ciąż), w tym raporty indywidualne oraz niektóre badania obserwacyjne, nie wskazują na istnienie zwiększonego ryzyka 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 szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Z tego powodu kwetiapina powinna być stosowana w ciąży tylko, jeżeli korzyści z jej stosowania usprawiedliwiają narażenie płodu na potencjalne zagrożenia.

Trzeci trymestr

U noworodków, których matki w trzecim trymestrze ciąży stosowały leki przeciwpsychotyczne (w tym kwetiapinę), mogą wystąpić działania niepożądane, w tym objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienia o różnym nasileniu i czasie trwania. Zgłaszano występowanie pobudzenia, hipertonii, hipotonii, drżenia, senności, niewydolności oddechowej lub zaburzeń pobierania pokarmu. W związku z tym noworodki należy ściśle monitorować.

Karmienie piersią

W oparciu o bardzo ograniczone dane z opublikowanych doniesień na temat przenikania kwetiapiny do mleka kobiet karmiących piersią, informacje o przenikaniu kwetiapiny stosowanej w dawkach terapeutycznych są niespójne. Ze względu na brak solidnych danych, decyzję o tym, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie produktem leczniczym Kventiax SR, 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 działanie 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

Ponieważ kwetiapina działa głównie na ośrodkowy układ nerwowy, może zaburzać wykonywanie czynności wymagających sprawności psychicznej. Należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, dopóki nie jest znana indywidualna wrażliwość pacjenta na lek i jego działania niepożądane.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej (Tabela 1) podano częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny, zgodnie z zaleceniami *CIOMS III Working Group 1995 (Council for International Organizations of Medical Sciences)*.

Tabela 1: Działania niepożądane związane z leczeniem kwetiapiną

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

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	zmniejszona zawartość hemoglobiny ²²	leukopenia ^{1, 28} , zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie liczby eozynofili ²⁷	neutopenia ¹ , małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi ¹³	agranulocytoza ²⁶		
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			nadwrażliwość (w tym reakcje skórne)		reakcja anafilaktyczna ⁵	
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>		hiperprolaktynemia ¹⁵ , zmniejszenie stężenia całkowitej T ₄ ²⁴ , zmniejszenie stężenia wolnej T ₄ ²⁴ , zmniejszenie stężenia całkowitej T ₃ ²⁴ , zwiększenie stężenia TSH ²⁴	zmniejszenie stężenia wolnej T ₃ ²⁴ , niedoczynność tarczycy ²¹		niewłaściwe wydzielanie hormonu antydiuretycznego	

<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy ^{10, 30} , zwiększenie stężenia całkowitego cholesterolu (głównie LDL) ^{11, 30} , zmniejszenie stężenia HDL ^{17, 30} , zwiększenie masy ciała ^{8, 30}	zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenie glukozy we krwi do stanu hiperglikemii-cznego ^{6, 30}	hiponatremia ¹⁹ , cukrzyca ^{1, 5} , zaostrenie istniejącej cukrzycy	zespół metaboliczny ²⁹		
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		nietypowe sny i koszmary senne, skłonności i zachowania samobójcze ²⁰		somnambulizm oraz reakcje powiązane, takie jak mówienie przez sen oraz zaburzenia odżywiania związane ze snem		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	zawroty głowy ^{4, 16} , ból głowy, senność ^{2, 16} , objawy pozapiramidowe ^{1, 21}	dyzartria	drgawki ¹ , zespół niespokojnych nóg, późna dyskineza ^{1, 5} , omdlenie ^{4, 16}			
<i>Zaburzenia oka</i>		niewyraźnie widzenie				
<i>Zaburzenia serca</i>		tachykardia ⁴ , palpacje ²³	wydłużenie odstępu QT ^{1, 12, 18} , bradykardia ³²			kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		niedociśnienie ortostaticzne ^{4, 16}		żylna choroba zakrzepowozatorowa ¹		udar ³³
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		duszność ²³	zapalenie błony śluzowej nosa			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	suchość błony śluzowej jamy ustnej	niestrawność, zaparcia, wymioty ²⁵	dysfagia ⁷	zapalenie trzustki ¹ , niedrożność jelit		

<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy ³ , zwiększenie aktywności gamma-GT ³	zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AST) w surowicy ³	żółtaczką ⁵ , zapalenie wątroby		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>					obrzęk naczynioruchowy ⁶ , zespół Stevensa-Johnsona ⁵	toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, rumień wielopostaciowy, ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), zapalenie naczyń krwionośnych skóry
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>					rabdomioliza	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			zatrzymanie moczu			
<i>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</i>						noworodkowy zespół odstawienia ³¹
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			zaburzenia funkcji seksualnych	priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia menstruacji		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	objawy odstawienia ^{1, 9}	astenia o łagodnym przebiegu, obrzęk obwodowy, drażliwość, gorączka		złośliwy zespół neuroleptyczny ¹ , hipotermia		

<i>Badania diagnostyczne</i>				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 zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.
- (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 T4, wolnej T4, całkowitej T3 oraz wolnej T3 są definiowane jako $<0,8$ x 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 czasie 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 na podstawie raportów działań niepożądanych odnoszących się do bradykardii w czasie wszystkich badań klinicznych kwetiapiny.

(33) W oparciu o jedno retrospektywne nierandomizowane badanie epidemiologiczne.

Podczas leczenia lekami neuroleptycznymi obserwowano przypadki wydłużenia odstępu QT, komorowych zaburzeń rytmu, nagłych niewyjaśnionych zgonów, zatrzymania akcji serca oraz częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*. Uważa się, że są one charakterystyczne dla tej grupy leków.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tych samych działań niepożądanych, które opisano powyżej u dorosłych. Poniżej podsumowano działania niepożądane, które występują częściej u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub 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 ($>1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($>1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($>1/10\ 000$ do $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	zwiększenie stężenia prolaktyny ¹	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zwiększenie łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	objawy pozapiramidowe ^{3,4}	omdlenie

<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi ²	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		zapalenie błony śluzowej nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	wymioty	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		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 o >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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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.

Po przedawkowaniu kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu maksymalna sedacja i maksymalne tętno występują z opóźnieniem, a powrót do stanu początkowego jest dłuższy niż po przedawkowaniu kwetiapiny w postaci IR.

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

Postępowanie w przypadku 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 do 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 razie 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 również rozważyć podanie węgla aktywowanego.

W wypadkach przedawkowania kwetiapiny odporne na leczenie niedociśnienie tętnicze powinno być leczone z zastosowaniem odpowiednich procedur, takich jak podawanie dożylnych płynów oraz (lub) leków sympatykomimetycznych. Należy unikać stosowania epinefryny i dopaminy, ponieważ pobudzenie receptorów beta-adrenergicznych może pogłębić niedociśnienie w warunkach wywołanej przez kwetiapinę blokady receptorów alfa-adrenergicznych.

W przypadku przedawkowania kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu występuje opóźnienie maksymalnej sedacji i szczytowego tętna oraz wydłużenie czasu powrotu do zdrowia w porównaniu z przedawkowaniem kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu.

Po przedawkowaniu kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu notowano tworzenie się bezoarów w żołądku; w dalszym postępowaniu z pacjentem zaleca się odpowiednią diagnostykę obrazową. Rutynowe płukanie żołądka może nie być skuteczne w usuwaniu bezoaru ze względu na gumowatą, lepłą konsystencję masy.

W niektórych przypadkach z powodzeniem dokonywano endoskopowego usunięcia bezoarów powstałych po przedawkowaniu leku.

Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską aż do 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 obecny w osoczu u człowieka jej aktywny metabolit, norkwetiapina, działają na wiele receptorów neuroprzebieżników. Kwetiapina i norkwetiapina mają powinowactwo do receptorów serotonergicznym (5HT₂) w mózgu oraz do receptorów dopaminergicznym (D₁ i D₂). Uważa się, że za przeciwpsychotyczne działanie kliniczne i małą częstość pozapiramidowych działań niepożądanych kwetiapiny, w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi, odpowiada bardziej wybiórcze działanie antagonistyczne wobec receptorów 5HT₂ niż na receptory D₂. Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują zauważalnego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, lecz mają duże powinowactwo do receptorów histaminergicznym oraz α 1-adrenergicznym, umiarkowane powinowactwo do receptorów α 2-adrenergicznym. Kwetiapina również 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 przyczyniać się do skuteczności terapeutycznej kwetiapiny, jako leku przeciwdepresyjnego.

Działanie farmakodynamiczne

Kwetiapina wykazuje aktywność w testach aktywności przeciwpsychotycznej, takich jak test odruchu unikania. Kwetiapina hamuje także działanie agonistów dopaminy, co można zbadać testami behawioralnymi lub elektrofizjologicznymi. Zwiększenie stężenia metabolitów dopaminy jest neurochemicznym wskaźnikiem blokady receptorów D₂.

Z badań przedklinicznych, w których oceniano ryzyko wywołania objawów pozapiramidowych, wynika, że kwetiapina w przeciwieństwie do typowych leków przeciwpsychotycznych ma właściwości atypowe. Podczas długotrwałego stosowania kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów D₂. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie kataleptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D₂. Podczas przewlekłego stosowania kwetiapina wybiórczo hamuje przewodnictwo w neuronach układu limbicznego, wywołując blokadę depolaryzacyjną szlaku mezolimbicznego, ale nie wpływając na zawierające dopaminę neurony układu nigrostriatalnego. Ponadto zarówno po ostrym, jak i długotrwałym podawaniu kwetiapina w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małej grupy *Cebus* uwrażliwionych na działanie haloperydolu lub nie otrzymujących wcześniej leków (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia

Skuteczność kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu schizofrenii wykazano w jednym 6-tygodniowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo u pacjentów ze schizofrenią spełniających kryteria DSM-IV oraz w jednym kontrolowanym czynnym komparatorem badaniu klinicznym u pacjentów ze stabilną schizofrenią, w którym kwetiapinę w postaci tabletki o natychmiastowym uwalnianiu zamieniono na kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

W badaniu kontrolowanym placebo, pierwszorzędnym punktem końcowym badania była zmiana punktacji łącznej według skali PANSS w momencie ukończenia badania w porównaniu do wartości wyjściowej. Stosowanie kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 400 mg ma dobową, 600 mg na dobową i 800 mg na dobową skutkowało istotną statystycznie poprawą objawów psychotycznych w porównaniu z placebo. Działanie to było większe w przypadku stosowania dawek 600 mg i 800 mg niż dawki 400 mg.

W 6-tygodniowym badaniu klinicznym kontrolowanym czynnym lekiem porównawczym, oceniającym zmianę leczenia z terapii kwetiapiną o natychmiastowym uwalnianiu na postać o przedłużonym uwalnianiu, pierwszorzędnym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, u których obserwowano brak skuteczności, np. którzy przegrali udział w badaniu z powodu braku skuteczności lub dla których łączna punktacja w skali PANSS zwiększyła się o 20% lub więcej od wizyty randomizacyjnej do którejkolwiek z wizyt w badaniu. U pacjentów, których stan ustabilizowano stosując kwetiapinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach od 400 do 800 mg, skuteczność leczenia była utrzymana po zmianie na równorzędną dawkę dobową kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, stosowaną raz na dobową.

W długotrwałym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z ustabilizowaną schizofrenią pozostających przez 16 tygodni na terapii podtrzymującej kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, kwetiapina wykazała większą skuteczność w zapobieganiu nawrotom niż placebo. Szacowane ryzyko nawrotu po 6 miesiącach leczenia wynosiło 14,3% w grupie leczonej kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu do 68,2% w grupie otrzymującej placebo. Średnia dawka kwetiapiny stosowana w badaniu wynosiła 669 mg. Podczas leczenia kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przez okres do 9 miesięcy (mediana 7 miesięcy) nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych. Szczególnie podczas długotrwałego stosowania kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu nie wzrosła liczba zgłaszanych działań niepożądanych dotyczących zespołu pozapiramidowego i zwiększenia masy ciała.

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe

W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano kwetiapinę w monoterapii w leczeniu epizodów maniакаalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, wykazała ona większą skuteczność niż placebo w redukcji objawów maniакаalnych po 3 i po 12 tygodniach leczenia. Znamienne większą skuteczność kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo wykazano w dodatkowym 3-tygodniowym badaniu. Kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu była podawana w dawkach z zakresu od 400 do 800 mg na dobę, a średnia dawka wynosiła 600 mg na dobę. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny z walproinianem sodu lub solami litu w leczeniu ostrych, umiarkowanych do ciężkich epizodów maniакаalnych przez 3 oraz 6 tygodni są ograniczone, jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez pacjentów. Dane z badań klinicznych wykazały, iż po 3 tygodniach występuje efekt addycyjny. Drugie badanie kliniczne nie wykazało efektu addycyjnego po 6 tygodniach leczenia.

W badaniu klinicznym, u pacjentów z epizodami depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym I lub II typu, kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 300 mg na dobę wykazała większą skuteczność niż placebo w zmniejszaniu łącznej punktacji w skali MADRS.

W dodatkowych 4 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 dawce 300 mg i 600 mg było znamienne skuteczniejsze niż placebo w odniesieniu do istotnych miar wynikowych: średniej poprawy według skali MADRS i odpowiedzi zdefiniowanej jako co najmniej 50% poprawa łącznej punktacji w skali MADRS w porównaniu do wartości wyjściowych. Nie stwierdzono różnicy w wielkości odpowiedzi pomiędzy grupami pacjentów otrzymujących kwetiapinę w dawkach odpowiednio 300 mg oraz 600 mg.

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

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przeciwdziałania nawrotom oceniających kwetiapinę w połączeniu z lekami stabilizującymi nastrój u pacjentów z epizodami maniакаłnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, połączenie z kwetiapiną wykazało większą skuteczność niż leki stabilizujące nastrój stosowane w monoterapii, w wydłużaniu czasu do nawrotu zmienionego nastroju (maniакаłnego, mieszanego lub depresyjnego). Kwetiapinę podawano w dawce od 400 mg do 800 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych, w skojarzeniu z solami litu 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 maniакаłnym, różnica w 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 leczenia) oceniającym przeciwdziałanie nawrotom u pacjentów z epizodami maniакаłnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, kwetiapina wykazała większą skuteczność w porównaniu z placebo w wydłużaniu czasu do nawrotu zmiennego nastroju (maniакаłnego, mieszanego lub depresyjnego) u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi I typu. Zmiany nastrojów obserwowano u 91 pacjentów (22,5%) w grupie przyjmującej kwetiapinę, u 208 pacjentów (51,5%) w grupie placebo i u 95 (26,1%) w grupie leczonej solami litu. Nie wydaje się, by u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na terapię kwetiapiną, po zmianie terapii z kwetiapiny na lit nastąpiło wydłużenie czasu do nawrotu zmienionego nastroju w porównaniu z dalszym leczeniem kwetiapiną.

Ciężkie epizody depresyjne w MDD

Dwa krótkotrwałe (6-tygodniowe) badania obejmowały pacjentów, u których nie wystąpiła właściwa odpowiedź na przynajmniej jeden lek przeciwdepresyjny. Kwetiapina w postaci tabletek o

przedłużonym uwalnianiu w dawkach 150 mg i 300 mg na dobę, podawana jako terapia wspomagająca do stosowanego leczenia przeciwdepresyjnego (amitryptylina, bupropion, cytalopram, duloksetyna, escitalopram, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina lub wenlafaksyna) wykazała przewagę nad monoterapią lekiem przeciwdepresyjnym w łagodzeniu objawów depresyjnych, ocenioną na podstawie poprawy łącznej punktacji w skali MADRS (zmiana średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów [LS] vs. placebo: 2-3,3 punktu).

Nie oceniono długookresowej skuteczności ani bezpieczeństwa terapii wspomagającej u pacjentów z MDD. Jednakże, oceniono długookresową skuteczność oraz bezpieczeństwo monoterapii u pacjentów dorosłych (patrz poniżej).

Opisane poniżej badania prowadzono przy użyciu kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w monoterapii, jednak należy podkreślić, że kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest wskazana wyłącznie do stosowania jako terapia wspomagająca:

W trzech z czterech krótkotrwałych (do 8 tygodni) badań dotyczących stosowania kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z dużą depresją, kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu stosowana w dawkach 50 mg, 150 mg i 300 mg na dobę wykazała lepszą skuteczność niż placebo w łagodzeniu objawów depresyjnych, na podstawie zmniejszenia łącznej punktacji w skali *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) (zmiana średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów [LS] versus placebo wynosząca 2-4 punktów).

W badaniu z zastosowaniem monoterapii dotyczącym zapobiegania nawrotom pacjenci z epizodami depresyjnymi ustabilizowani w fazie terapii otwartej kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przez co najmniej 12 tygodni, zostali zrandomizowani do grupy stosującej kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę lub do grupy przyjmujących placebo przez okres do 52 tygodni. Średnia dawka kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu podczas fazy randomizowanej wynosiła 177 mg na dobę. Częstość nawrotów wynosiła 14,2% w grupie stosującej kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu oraz 34,4% w grupie placebo.

W krótkotrwałym (9 tygodni) badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów w podeszłym wieku (66-89 lat) bez choroby otępiennej, ale z dużą depresją, kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu dawkowana elastycznie w zakresie od 50 mg do 300 mg na dobę wykazała większą skuteczność niż placebo w ograniczaniu objawów depresyjnych, co wykazano mierząc poprawę łącznej punktacji w skali MADRS (zmiana średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów [LS] vs. placebo: 7,54). W tym badaniu pacjenci zrandomizowani do leczenia kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu otrzymywali ją w dawkach 50 mg na dobę w dniach 1-3; dawka mogła być zwiększona do 100 mg na dobę w dniu 4. oraz do 150 mg na dobę w dniu 8., a następnie dawka mogła być zwiększana do 300 mg na dobę, zależnie od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta. Średnia dawka dobową kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosiła 160 mg. Tolerancja kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu stosowana raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku, z wyjątkiem częstości występowania objawów pozapiramidowych (patrz punkt 4.8 i Bezpieczeństwo kliniczne, poniżej), była porównywalna do obserwowanej u osób dorosłych (w wieku 18-65 lat). Odsetek pacjentów zrandomizowanych w wieku powyżej 75 lat wynosił 19%.

Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych była podobna do tej w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% w przypadku kwetiapiny i 8,0% w przypadku placebo; epizody manii w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych: 11,2% w przypadku kwetiapiny i 11,4% w przypadku placebo). W krótkotrwałych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzanych wśród pacjentów z dużą depresją (MDD) oraz pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych większy odsetek objawów pozapiramidowych obserwowano u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo. W krótkotrwałych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych wśród pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych,

skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do 3,8% w grupie placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących monoterapii w dużej depresji, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% przy stosowaniu kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu oraz 3,2% w przypadku placebo. W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym dotyczącym monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku z dużą depresją (MDD), skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i 2,3% w grupie placebo. W przypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, jak i dużej depresji, częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzi, zaburzeń pozapiramidowych, drżeń, dyskinezy, dystonii, niepokoju ruchowego, mimowolnych skurczów mięśni, hiperaktywności psychoruchowej i sztywności mięśni) nie przekroczyła 4% w żadnej z badanych grup.

W krótkotrwałych, kontrolowanych placebo badaniach (trwających od 3 do 8 tygodni) z zastosowaniem stałych dawek (w zakresie od 50 mg na dobę do 800 mg na dobę) zaobserwowano 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 leczonych 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 i 800 mg), w porównaniu z 3,7% dla pacjentów leczonych placebo.

6-tygodniowe, randomizowane badanie kliniczne z zastosowaniem soli litu oraz kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu *versus* placebo oraz kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów dorosłych z objawami ostrej manii wykazało, że leczenie skojarzone kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu z solami litu prowadzi do występowania większej liczby zdarzeń niepożądanych (63% *versus* 48% w grupie przyjmujących kwetiapinę w postaci tabletek 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 w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z solami litu (12,7%) w porównaniu z grupą leczonych kwetiapiną w postaci tabletek 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), w którym pacjenci byli leczeni kwetiapiną, następnie okres odstawienia, podczas którego pacjenci byli losowo przydzielani do grupy stosującej kwetiapinę lub do grupy przyjmujących placebo. U pacjentów stosujących kwetiapinę średnie zwiększenie masy ciała w okresie otwartym wynosiło 2,56 kg, a do 48 tygodnia okresu leczenia zrandomizowanego średnie zwiększenie masy ciała wynosiło 3,22 kg w porównaniu z wyjściowym okresem otwartym. Dla pacjentów zrandomizowanych do stosowania placebo średnie zwiększenie masy ciała w okresie otwartym wynosiło 2,39 kg, a przed upływem 48 tygodnia okresu leczenia zrandomizowanego wynosiło 0,89 kg w porównaniu z wartością wyjściową dla okresu leczenia otwartego.

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

We wszystkich krótkotrwałych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 1,9% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę w porównaniu z 1,5% u pacjentów otrzymujących placebo.

Częstość występowania zmniejszenia liczby neutrofilów do przedziału $>0,5- <1,0 \times 10^9/l$ była taka sama (0,2%) u pacjentów leczonych kwetiapiną, jak u pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z porównaniem względem innego leku) u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ częstość wystąpienia u pacjentów leczonych kwetiapiną przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochłonnych $<1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 2,9%, a $<0,5 \times 10^9/l$ wynosiła 0,21%.

Z leczeniem kwetiapiną związane było występowanie zależnego od dawki zmniejszenia stężeń hormonów tarczycy. Częstość występowania tego zmniejszenia stężeń wynosiła 3,2% w przypadku kwetiapiny *versus* 2,7% w przypadku placebo. Częstość występowania wzajemnych, potencjalnie klinicznie istotnych zmniejszeń stężeń zarówno T_3 lub T_4 oraz TSH w tych badaniach była mała, a obserwowane zmiany poziomów hormonów tarczycy nie były związane z klinicznie objawową niedoczynnością tarczycy. Zmniejszenie całkowitej oraz wolnej T_4 było maksymalne w pierwszych sześciu tygodniach leczenia kwetiapiną, bez dalszego zmniejszania się ich w toku leczenia długookresowego. W około 2/3 wszystkich przypadków zaprzestanie leczenia kwetiapiną skutkowało odwróceniem efektu leku na poziom całkowitej i wolnej T_4 , niezależnie od czasu trwania leczenia.

Zaćma/zmętnienie soczewki

W badaniu klinicznym oceniającym możliwość wywoływania zaćmy przez kwetiapinę (200-800 mg na dobę) *vs.* rysperydon (2-8 mg na dobę) u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniem schizoafektywnym, odsetek pacjentów ze zwiększonym stopniem zmętnienia soczewki nie był większy w przypadku kwetiapiny (4%) niż rysperydonu (10%), w odniesieniu do pacjentów z okresem ekspozycji na lek wynoszącym co najmniej 21 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny w leczeniu zaburzeń maniakalnych badane były w 3-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo (n=284 pacjentów z USA, w wieku 10-17 lat). Około 45% pacjentów miało dodatkowo rozpoznanie ADHD. Ponadto, przeprowadzono 6-tygodniowe kontrolowane placebo badanie dotyczące leczenia schizofrenii (n=222 pacjentów, w wieku 13-17 lat). W obu badaniach wykluczono pacjentów ze stwierdzonym brakiem odpowiedzi na stosowanie kwetiapiny. Stosowanie kwetiapiny rozpoczęto od dawki 50 mg na dobę i w 2. dniu zwiększono do 100 mg na dobę; następnie dawka była zwiększana do dawki docelowej (zaburzenia maniakalne - 400-600 mg na dobę; schizofrenia - 400-800 mg na dobę) o 100 mg na dobę i była podawana w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

W badaniach dotyczących zaburzeń maniakalnych, różnica zmiany średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów (LS) względem wartości wyjściowej łącznej punktacji w skali YMRS (substancja czynna minus placebo) wynosiła -5,21 dla kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę i -6,56 dla kwetiapiny w dawce 600 mg na dobę. Odsetek odpowiedzi (poprawa według skali YMRS $\geq 50\%$) wynosił 64% w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 400 mg na dobę, 58% w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 600 mg na dobę i 37% w grupie kontrolowanej placebo.

W badaniach dotyczących schizofrenii, różnica zmiany średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów (LS) względem wartości wyjściowej łącznej punktacji w skali PANSS (substancja czynna minus placebo) wynosiła -8,16 dla kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę i -9,29 dla kwetiapiny w dawce 800 mg na dobę. Ani małe (400 mg na dobę), ani duże (800 mg na dobę) dawki kwetiapiny nie wykazały lepszej skuteczności niż placebo pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź, zdefiniowaną jako $\geq 30\%$ redukcję łącznej punktacji w skali PANSS względem wartości wyjściowych. Zarówno w zaburzeniach maniakalnych, jak i w schizofrenii, stosowanie większych dawek skutkowało liczbowo mniejszym odsetkiem odpowiedzi.

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

Nie są dostępne dane dotyczące wyników utrzymania efektu leczenia lub zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkotrwałych badaniach klinicznych u pacjentów w wieku dziecięcym 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 przebiegu 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 zaburzeń afektywnych dwubiegunowych 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 długookresowego

26-tygodniowe otwarte przedłużenie badań ostrych (n=380 pacjentów), w którym kwetiapina była dawkowana w sposób elastyczny w zakresie dawek 400-800 mg na dobę, dostarczyło dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa. Zwiększenie ciśnienia tętniczego było zgłaszane u dzieci i młodzieży, a zwiększenie łaknienia, objawy pozapiramidowe oraz zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy były notowane u dzieci i młodzieży częściej niż wśród pacjentów dorosłych (patrz punkty 4.4 oraz 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

Wchłanianie

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana. Po podaniu kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu maksymalne stężenie kwetiapiny i norkwetiapiny w osoczu jest osiągane po około 6 godzinach (T_{max}). Maksymalne stężenie molowe aktywnego metabolitu, norkwetiapiny, w stanie stacjonarym wynosi około 35% wartości uzyskiwanych dla kwetiapiny.

Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa i proporcjonalna do dawek aż do dawki 800 mg podawanej raz na dobę. Przy porównaniu kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu podawanej raz na dobę z taką samą dawką dobową kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu podawaną w dwóch dawkach podzielonych okazuje się, że pole powierzchni pod krzywą AUC dla obu postaci jest porównywalne, ale maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) w stanie stacjonarym jest w przypadku kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu o 13% mniejsze. Porównując kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i kwetiapinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, pole pod krzywą AUC norkwetiapiny jest mniejsze o 18% w przypadku kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

W badaniu służącym ocenie wpływu pokarmu na biodostępność kwetiapiny stwierdzono, że pokarm bogaty w tłuszcze powodował statystycznie istotne zwiększenie C_{max} i AUC kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu o odpowiednio 50% i 20%. Nie można wykluczyć, że wpływ posiłków wysokotłuszczowych na produkt może być większy. Dla porównania, lekki posiłek nie wywierał znaczącego wpływu na C_{max} lub AUC kwetiapiny. Zaleca się przyjmowanie kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę bez pokarmu.

Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

Metabolizm

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny, w postaci niezmienionej wydalane jest z moczem lub kałem mniej niż 5% podanej substancji.

Badania *in vitro* wykazały, że głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest izoenzym CYP3A4. Norkwetiapina powstaje i jest metabolizowana głównie przez CYP3A4.

Ustalono, że kwetiapina i kilka jej metabolitów (w tym norkwetiapina) są słabymi inhibitorami aktywności ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Zahamowanie cytochromu CYP w warunkach *in vitro* zachodzi wyłącznie w stężeniach około 5 do 50 razy większych niż obserwowane u ludzi w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na dobę. W związku z tymi wynikami badań *in vitro* jest mało prawdopodobne, aby jednoczesne stosowanie kwetiapiny z innymi lekami powodowało klinicznie istotne zahamowanie metabolizmu innego leku za pośrednictwem cytochromu P450. Z badań przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że kwetiapina może pobudzać enzymy cytochromu P450. Jednak w celowanym badaniu interakcji u pacjentów z psychozami nie obserwowano zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

Eliminacja

Okresy półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i norkwetiapiny wynoszą odpowiednio około 7 i 12 godzin. Około 73% leku znaczonego radioizotopem jest wydalane w moczu a 21% w kale, przy czym mniej niż 5% całkowitej wydalanej radioaktywności pochodzi z substancji leku w postaci niezmienionej. Średnia frakcja molowa podanej dawki w postaci wolnej kwetiapiny oraz aktywnego u ludzi metabolitu norkwetiapiny wydalana w moczu wynosi <5%.

Specjalne grupy pacjentów

Płeć

Farmakokinetyka kwetiapiny nie różni się u mężczyzn i kobiet.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m²), lecz poszczególne wartości klirensu mieściły się w prawidłowym zakresie.

Zaburzenia czynności wątroby

Średni klirens kwetiapiny w osoczu zmniejsza się o około 25% u osób z rozpoznanymi zaburzeniami czynności wątroby (stabilna marskość alkoholowa wątroby). Ponieważ kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby spodziewane jest zwiększenie stężenia kwetiapiny w osoczu. U tych pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki (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 postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w stałej dawce 400 mg podawanej 2 razy na dobę. W stanie stacjonarnym, znormalizowane względem dawki stężenie w osoczu substancji macierzystej, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) było na ogół podobne, jak u pacjentów dorosłych, chociaż C_{max} u dzieci

miało wartości z górnej części zakresu obserwowanego u dorosłych. Wartości AUC i C_{max} aktywnego metabolitu, norkwetiapiny, były większe, w przybliżeniu odpowiednio o 62% i 49% u dzieci (10-12 lat) oraz odpowiednio o 28% i 14% u młodzieży (13-17 lat) w porównaniu z pacjentami dorosłymi.

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przeprowadzonych *in vitro* oraz *in vivo* badaniach służących ocenie genotoksyczności nie obserwowano genotoksycznego działania kwetiapiny. U zwierząt laboratoryjnych po dawkach mogących mieć znaczenie kliniczne obserwowano następujące zaburzenia, które dotychczas nie zostały potwierdzone w długotrwałych badaniach:

U szczurów obserwowano zmianę pigmentacji tarczycy, u małp *Cynomolgus* obserwowano hipertrofię komórek pęcherzykowych tarczycy, zmniejszenie stężenia T_3 w osoczu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek, u psów obserwowano zmętnienie soczewki 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 (odpowiednik przykurczu w stawach nadgarstkowym i skokowym). Efekt ten występował przy obecności wyraźnego oddziaływania kwetiapiny na organizm matki, 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 podczas stosowania maksymalnej dawki terapeutycznej. Istotność tych spostrzeżeń dla stosowania kwetiapiny u ludzi jest nieznaną.

W badaniu dotyczącym płodności przeprowadzonym u szczurów stwierdzono marginalne zmniejszenie płodności samców oraz ciąży 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

Rdzeń tabletki:

Hypromeloza 2208 (4000 mPas)

Hypromeloza 2208 (100 mPas)

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Sodu cytrynian dwuwodny - tylko w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu o mocy 50 mg i 400 mg

Disodu fosforan dwuwodny - tylko w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu o mocy 150 mg, 200 mg i 300 mg

Magnezu stearynian

50 mg oraz 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Otoczka:

Hypromeloza 5 cP

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Otoczka:

Opadry II HP White:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3000
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

200 mg, 300, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Otoczka:

Opadry II HP White:
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3000
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 30, 50, 60, 90 i 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się 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. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

50 mg: pozwolenie nr 22900
150 mg: pozwolenie nr 22260
200 mg: pozwolenie nr 22261
300 mg: pozwolenie nr 22262
400 mg: pozwolenie nr 24860

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

50 mg:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.12.2015 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.01.2020 r.

150 mg, 200 mg, 300 mg:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.01.2015 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.01.2020 r.

400 mg:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.08.2018 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.01.2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02.12.2021 r.