

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ketipinor, 25 mg, tabletki powlekane
Ketipinor, 100 mg, tabletki powlekane
Ketipinor, 200 mg, tabletki powlekane
Ketipinor, 300 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

25 mg tabletki: każda tabletki powlekana zawiera 25 mg kwetiapiny - *Quetiapinum* (w postaci fumaranu).

100 mg tabletki: każda tabletki powlekana zawiera 100 mg kwetiapiny - *Quetiapinum* (w postaci fumaranu).

200 mg tabletki: każda tabletki powlekana zawiera 200 mg kwetiapiny - *Quetiapinum* (w postaci fumaranu).

300 mg tabletki: każda tabletki powlekana zawiera 300 mg kwetiapiny - *Quetiapinum* (w postaci fumaranu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

100 mg tabletki: Każda tabletki zawiera 19,7 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

200 mg tabletki: Każda tabletki zawiera 39,3 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

300 mg tabletki: Każda tabletki zawiera 59 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Ketipinor 25 mg: brązowe lub ciemnoróżowe, okrągłe, wypukłe tabletki powlekane, o średnicy 6 mm, z wytłoczonym „OR41” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Ketipinor 100 mg: jasnożółte, okrągłe, wypukłe tabletki powlekane, o średnicy 8 mm, z wytłoczonym „OR411” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Ketipinor 200 mg: białe, okrągłe, wypukłe tabletki powlekane, o średnicy 11 mm, z wytłoczonym „OR412” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Ketipinor 300 mg: białe, tabletki powlekane o kształcie kapsułki, o długości 19 mm, z wytłoczonym „OR413” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ketipinor jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu schizofrenii,
- w leczeniu choroby dwubiegunowej, w tym:
 - epizodów maniakalnych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej,
 - epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej,
 - zapobiegania nawrotom epizodów maniakalnych lub epizodów depresji u pacjentów z chorobą dwubiegunową, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Ketipinor można przyjmować z pokarmem lub bez.

Dorośli:

Leczenie schizofrenii

W leczeniu schizofrenii produkt Ketipinor należy podawać dwa razy na dobę: całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.) i 300 mg (dzień 4.).

Od 4. dnia dawka powinna wynosić od 300 do 450 mg na dobę (dawka zwykle skuteczna). Dawka może być zmieniana w zakresie od 150 do 750 mg na dobę, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta.

Leczenie ciężkich epizodów maniakalnych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej

W leczeniu epizodów maniakalnych w przebiegu choroby dwubiegunowej Ketipinor należy podawać dwa razy na dobę: Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 100 mg (dzień 1.), 200 mg (dzień 2.), 300 mg (dzień 3.) i 400 mg (dzień 4.).

Następnie dawka może być zwiększana maksymalnie o 200 mg na dobę do dawki dobowej 800 mg w szóstym dniu leczenia.

Zależnie od reakcji pacjenta i tolerancji dawka dobową w leczeniu podtrzymującym może wynosić od 200 do 800 mg na dobę. Zwykle dawka skuteczna wynosi od 400 mg do 800 mg na dobę.

Leczenie ciężkich epizodów depresyjnych związanych z chorobą dwubiegunową

Ketipinor powinien być stosowany raz dziennie przed snem: przez pierwsze 4 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 produktu 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 choroby dwubiegunowej. 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 chorobie dwubiegunowej

Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie kwetiapiną w ostrym leczeniu choroby dwubiegunowej, powinni kontynuować przyjmowanie kwetiapiny w tej samej dawce, w celu zapobiegania nawrotom epizodów maniakalnych, maniakalno-depresyjnych lub depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej. Dawka może być dostosowana w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta, w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na dobę, podawane dwa razy na dobę. Ważne jest, aby w terapii podtrzymującej stosować najmniejsze skuteczne dawki leku.

Osoby w podeszłym wieku

Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, kwetiapinę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie terapii.

Konieczne może być wolniejsze zwiększanie dawki kwetiapiny i stosowanie mniejszej dawki dobowej niż u młodszych pacjentów, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie. Średni klirens osoczowy kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku był zmniejszony o 30% do 50%, w porównaniu z wartościami występującymi u młodszych pacjentów.

Nie badano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat z epizodami depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.

Dzieci i młodzież

Kwetiapina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, ze względu na brak danych uzasadniających stosowanie w tej grupie wiekowej. Dane dostępne z kontrolowanych placebo badań klinicznych przedstawione są w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego kwetiapinę 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 25 mg. Dawkę można zwiększać codziennie o 25 mg do 50 mg /dobę aż do dawki skutecznej, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

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 wirusa 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

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

Dzieci i młodzież

Nie jest wskazane stosowanie kwetiapiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, gdyż nie ma danych dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej. Dane z badań klinicznych z użyciem kwetiapiny wykazały, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa określonego u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane u dzieci i młodzieży występowały częściej (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 toku badań u dorosłych (zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi). U dzieci i młodzieży obserwowano również zmiany czynności gruczołu tarczowego.

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

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

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja w przebiegu choroby dwubiegunowej jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samouszkodzeń i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej klinicznie remisji. W związku z tym, że poprawa może wystąpić dopiero po kilku pierwszych lub więcej tygodniach 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 potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym zaprzestaniu leczenia kwetiapiną, ze względu na znane czynniki ryzyka związane z leczoną chorobą.

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

Wiadomo, że pacjenci ze zdarzeniami związanymi z próbami samobójczymi w wywiadzie lub ci przejawiający znacznego stopnia wyobrażenia samobójcze przed rozpoczęciem leczenia, są bardziej zagrożeni występowaniem myśli samobójczych lub prób samobójczych i powinni podlegać ścisłemu monitorowaniu w toku leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów dorosłych z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych wśród przyjmujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu z placebo u pacjentów w wieku poniżej 25 lat.

Leczeniu farmakologicznemu, zwłaszcza we wczesnej fazie terapii oraz po zmianie dawki leku, powinien towarzyszyć ścisły nadzór i monitorowanie pacjentów, w szczególności tych bardziej zagrożonych. Należy zadbać o to, by pacjenci (a także osoby sprawujące opiekę nad pacjentami) zdawali sobie sprawę z potrzeby uważnego śledzenia zmian stanu zdrowia pod kątem wystąpienia jakiegokolwiek pogorszenia stanu klinicznego, zachowań lub myśli samobójczych oraz niezwykłych zmian w zachowaniu, a także natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w przypadku ich wystąpienia.

W krótszych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów z ciężką depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej 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 populacyjnym badaniu retrospektywnym, oceniającym stosowanie kwetiapiny w leczeniu pacjentów z ciężką depresją wykazano zwiększone ryzyko samouszkodzenia i prób samobójczych u pacjentów w wieku od 25 do 64 lat, u których w wywiadzie nie występowały zdarzenia związane z samouszkodzeniami 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 toku badań klinicznych, podczas rozpoczynania leczenia powinny być oceniane parametry metaboliczne pacjentów, a podczas leczenia powinny być regularnie wykonywane badania kontrolne pod kątem ewentualnych zmian tych parametrów. W razie pogorszenia tych parametrów należy postępować odpowiednio do stanu klinicznego pacjenta (patrz również punkt 4.8).

Objawy pozapiramidowe

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych ze stosowaniem kwetiapiny była związana zwiększona częstość występowania objawów pozapiramidowych (ang. *Extrapyrarnidal Syndrome*, EPS) w porównaniu z placebo, u pacjentów dorosłych leczonych z powodu ciężkich epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Ze stosowaniem kwetiapiny związane było występowanie akatyzzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub denerwującym niepokojem ruchowym i przymusem ruchu, czemu często towarzyszyła niemożność siedzenia lub stania w spokojnym bezruchu. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego zaburzenia jest największe w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których pojawiają się takie objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Dyskinezy późne

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

Senność i zawroty głowy

Z leczeniem kwetiapiną jest związane występowanie senności i podobnych objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej, objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych 3 dni leczenia i miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt podczas pierwszych co najmniej 2 tygodni od wystąpienia senności lub do czasu poprawy i może być potrzebne rozważenie przerwania leczenia.

Niedociśnienie ortostatyczne

Z leczeniem kwetiapiną jest związane występowanie niedociśnienia ortostatycznego oraz towarzyszące mu zawroty głowy (patrz punkt 4.8), które - podobnie jak senność - pojawiają się zwykle w początkowym okresie zwiększania dawki do poziomu podtrzymującego. Może to zwiększać częstość urazów związanych z upadkami, szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym. Z tego względu pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności do czasu poznania potencjalnych efektów działania tego produktu.

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

Zespół bezdechu śródsewnego

U pacjentów przyjmujących kwetiapinę obserwowano występowanie zespołu bezdechu śródsewnego (ZBS). Kwetiapina powinna być stosowana ostrożnie u pacjentów otrzymujących równolegle inne leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy oraz u osób, u których w wywiadzie stwierdzano ZBS lub u których istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia ZBS (zaliczamy tu mężczyzn oraz osoby z nadwagą/otyłe).

Napady padaczki

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy częstości występowania napadów padaczki u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Nie są dostępne żadne 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

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

Ciężka neutropenia i agranulocytoza

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

infekcji i kontrolować liczbę neutrofilów (aż do czasu, gdy ich liczba zwiększy się do ponad $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

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

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

Działanie antycholinergiczne (na receptory muskarynowe)

Norkwetiapina, aktywny metabolit kwetiapiny, wykazuje średnie do wysokiego powinowactwo do wielu podtypów receptorów muskarynowych. Ma to swój udział w działaniach niepożądanych obserwowanych przy stosowaniu leku w zalecanych dawkach, ale równoległe z innymi lekami o działaniu antycholinergicznym, jak również przy przedawkowaniu. Kwetiapina powinna być stosowana ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki o działaniu antycholinergicznym (na receptory muskarynowe), jak również u tych z rozpoznaniem zatrzymania moczu, istotnego klinicznie przerostu stercza, niedrożności/podniedrożności jelit lub podobnymi stanami, podwyższonym ciśnieniem śródgałkowym lub jaskrą z wąskim kątem przesączania obecnie lub w wywiadzie (patrz punkty 4.5, 4.8, 5.1 i 4.9.).

Interakcje

Patrz 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 przeważają 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. walproinianem sodu).

Masa ciała

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

Hiperglikemia

Hiperglikemia i (lub) rozwój lub zaostrzenie cukrzycy, sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką były zgłaszane rzadko, w niektórych przypadkach nastąpił zgon pacjenta (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, także kwetiapiną, powinni być obserwowani pod kątem występowania oznak i objawów 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 kwetiapiną obserwowano zwiększenie stężenia triglicerydów, cholesterolu LDL oraz cholesterolu całkowitego, a także zmniejszenie stężenia frakcji cholesterolu HDL (patrz punkt 4.8). W razie zmian stężenia lipidów należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną.

Wydłużenie odstępu QT

Podczas badań klinicznych oraz stosowania kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie stwierdzono związku między stosowaniem kwetiapiny a występowaniem przetrwałego wydłużenia odstępu QT. W praktyce porejstracyjnej zgłaszano występowanie wydłużenia odstępu QT podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) oraz po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana u pacjentów z chorobami układu krążenia lub z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy też zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana 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 hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

Kardiomiopatia i zapalenie mięśnia sercowego

Kardiomiopatię i zapalenie mięśnia sercowego zgłaszano w toku badań klinicznych oraz w praktyce porejstracyjnej (patrz punkt 4.8). U pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii lub zapalenia mięśnia sercowego należy rozważyć przerwanie leczenia kwetiapiną.

Ciężkie skórne działania niepożądane

W związku ze stosowaniem kwetiapiny bardzo rzadko notowano ciężkie skórne działania niepożądane (ang. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), ostrą uogólnioną osutkę krostkową (ang. *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*, AGEP), rumień wielopostaciowy (ang. *Erythema Multiforme*, EM) oraz reakcję na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Ciężkie skórne działania niepożądane często objawiają się jednym lub więcej z następujących objawów: rozległa wysypka skórna, która może być swędząca lub z towarzyszącymi krostami, złuszczone zapalenie skóry, gorączka, limfadenopatia i możliwa eozynofilia lub neutrofilia. Większość z tych reakcji wystąpiła w ciągu 4 tygodni po rozpoczęciu terapii kwetiapiną, niektóre reakcje DRESS wystąpiły w ciągu 6 tygodni po rozpoczęciu terapii kwetiapiną. Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe, wskazujące na SCAR, należy natychmiast przerwać leczenie kwetiapiną i rozważyć wdrożenie alternatywnego leczenia.

Objawy odstawienia

Po nagłym zaprzestaniu podawania kwetiapiny opisywano ostre objawy odstawienia, takie jak: bezsenność, nudności, ból 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 objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych

Kwetiapina nie jest zatwierdzona do leczenia objawów psychotycznych w przebiegu chorób otępiennych.

W randomizowanych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo u pacjentów w przebiegu choroby otępiennej, 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.

Meta-analiza 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% w porównaniu do 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 epizodami ciężkiej depresji wykazano zwiększone ryzyko zgonu podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów w wieku > 65 lat. Nie obserwowano tego związku po wykluczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona z analizy. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania kwetiapiny pacjentom w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona.

Zaburzenia połykania

Podczas leczenia kwetiapiną zgłaszano występowanie zaburzeń połykania (patrz punkt 4.8). Kwetiapina powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów zagrożonych wystąpieniem zachłystowego zapalenia płuc.

Zaparcie stolca i niedrożność jelit

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

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ). Jako że pacjenci leczeni lekami przeciwpsychotycznymi często zgłaszają się z nabytymi czynnikami ryzyka ŻChZZ, wszystkie możliwe czynniki ryzyka ŻChZZ należy zidentyfikować przed i podczas leczenia kwetiapiną i podjąć odpowiednie kroki zapobiegawcze.

Zapalenie trzustki

Przypadki zapalenia trzustki zgłaszano w toku badań klinicznych oraz w porejestracyjnej praktyce klinicznej. Wśród doniesień z praktyki porejestracyjnej, choć nie we wszystkich przypadkach występowały czynniki ryzyka, u wielu pacjentów wykazano czynniki, o których wiadomo, że sprzyjają rozwojowi zapalenia trzustki, takie jak zwiększone stężenie triglicerydów (patrz punkt 4.4), kamica żółciowa oraz spożywanie alkoholu.

Niewłaściwe stosowanie i nadużywanie

Odnotowano przypadki niewłaściwego stosowania i nadużywania. Podczas przepisywania kwetiapiny pacjentom z historią nadużywania alkoholu lub leków może być konieczne zachowanie ostrożności.

Dodatkowe informacje

Dane dotyczące stosowania jednocześnie kwetiapiny i kwasu walproinowego lub soli litu w ostrych epizodach manii u umiarkowanym i ciężkim nasileniu są ograniczone; jednakże terapia skojarzona była dobrze tolerowana (patrz punkty 4.8 i 5.1). Z danych wynika, że w 3. tygodniu występuje działanie addycyjne.

Substancje pomocnicze

Tabletki produktu leczniczego Ketipinor 100 mg, 200 mg i 300 mg zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na oddziaływanie kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z innymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy oraz z alkoholem.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów otrzymujących inne leki o działaniu antycholinergicznym (na receptory muskarynowe) (patrz punkt 4.4).

Głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest CYP3A4. W badaniu nad interakcjami 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 spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia kwetiapiną.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dawek wielokrotnych, prowadzonych w celu oceny farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed leczeniem i podczas leczenia karbamazepiną (lek indukujący enzymy wątrobowe), jednoczesne podanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Powodowało to zmniejszenie ekspozycji układowej na kwetiapinę (mierzonej według AUC) średnio do 13% ekspozycji występującej po podaniu samej kwetiapiny; u niektórych pacjentów obserwowano jeszcze silniejszy efekt. W wyniku tej interakcji stężenie kwetiapiny w osoczu może być mniejsze, co może wpływać na skuteczność terapii kwetiapiną.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (innego leku indukującego enzymy mikrosomalne) powodowało znaczne zwiększanie 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 wszelkie zmiany stosowania leku indukującego enzymy wątrobowe były stopniowe, a jeśli zachodzi taka potrzeba, aby był on zastąpiony innym lekiem niewpływającym na enzymy wątrobowe (np. walproinianem sodu) (patrz punkt 4.4).

Parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się istotnie po jednoczesnym zastosowaniu z lekiem przeciwdepresyjnym imipraminą (znanym inhibitorem CYP2D6) lub fluoksetyną (znanym inhibitorem CYP3A4 i CYP2D6).

Parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się istotnie po jednoczesnym zastosowaniu z lekami przeciwpsychotycznymi tj. rysperydonem lub haloperydolem. Jednoczesne podawanie kwetiapiny i tiorydazyny powoduje zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmieniła się podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną.

Farmakokinetyka litu nie uległa zmianom podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu klinicznym litu i produktu kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu *versus* placebo i kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów dorosłych z ostrym zespołem maniakalnym, w grupie przyjmującej lit łącznie z kwetiapiną odnotowano większą częstość zdarzeń związanych z zaburzeniem czynności układu pozapiramidowego (w szczególności drżenia), senności oraz zwiększenia masy ciała niż w grupie przyjmującej kwetiapinę łącznie z placebo (patrz punkt 5.1).

W przypadku jednoczesnego stosowania walproinianu sodu i kwetiapiny farmakokinetyka nie zmienia się w stopniu klinicznie istotnym. Badanie retrospektywne dzieci i młodzieży przyjmujących walproinian, kwetiapinę lub oba te leki wykazało większą częstość występowania leukopenii i neutropenii w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu z każdą z grup monoterapii. Nie prowadzono formalnych badań interakcji z lekami często stosowanymi w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego.

Zalecana jest ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z lekami, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe lub wydłużać odstępn QT.

Zgłaszano przypadki fałszywie dodatniego wyniku testu immunologicznego dla metadonu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów, którzy zażywali kwetiapinę. Zaleca się potwierdzenie kwestionowanego wyniku przez wykonanie odpowiedniego badania chromatograficznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Pierwszy trymestr

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

Trzeci trymestr

U noworodków matek, które w trzecim miesiącu stosowały leki przeciwpsychotyczne (w tym kwetiapinę) mogą wystąpić działania niepożądane, w tym: objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienia o różnym nasileniu i czasie trwania od porodu. Zgłaszano występowanie: pobudzenia, hipertonii, hipotonii, drżenia, senności, niewydolności oddechowej lub zaburzeń pobierania pokarmu. W związku z tym noworodki powinny być ściśle monitorowane.

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kwetiapina wywiera wpływ na czynność ośrodkowego układu nerwowego, zatem może zaburzać wykonywanie czynności, które wymagają pełnej sprawności psychicznej. Należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w ruchu, dopóki nie jest znana indywidualna wrażliwość pacjenta na lek i jego działania niepożądane.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia kwetiapiną ($\geq 10\%$), to: senność, zawroty głowy, ból głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, objawy odstawienia, zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (szczególnie frakcji LDL), zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie zawartości hemoglobiny oraz objawy ze strony układu pozapiramidowego. Częstości występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem kwetiapiny przedstawiono poniżej (Tabela 1), zgodnie z układem zalecanym przez Radę Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych (*CIOMS III Working Group; 1995*).

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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Zmniejszona zawartość hemoglobiny ²²	Leukopenia ^{1,28} , zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie liczby eozynofilów ²⁷	Neutropenia ¹ , małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi ¹³	Agranulocytoza ²⁶		
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			Nadwrażliwość (w tym alergiczne 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		Nieadekwatne wydzielanie hormonu antydiuretycznego	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy ^{10, 30} , zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (szczególnie frakcji LDL) ^{11, 30} , zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL ^{17, 30} , przyrost wagi ^{8, 30}	Zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia glukozy we krwi do poziomu hiperglikemii ^{6, 30}	Hiponatremia ¹⁹ , cukrzyca ^{1, 5} , zaostrzenie istniejącej cukrzycy	Zespół metaboliczny ²⁹		
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Dziwacne sny i koszmary senne, wyobrażenia samobójcze i zachowania samobójcze ²⁰		Somnambulizm oraz pokrewne reakcje i zachowania, takie jak mówienie przez sen oraz zaburzenia odżywiania		

				związane ze snem		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Zawroty głowy ^{4,16} , senność ^{2,16} , ból głowy, objawy pozapiramidowe ^{1, 21}	Dyzartria	Padaczka (napady drgawkowe) ¹ , zespół niespokojnych nóg, dyskinezy późne ^{1,5} , omdlenie ^{4, 16} , stan splątania			
<i>Zaburzenia serca</i>		Częstoskurcz ⁴ , kołatanie serca ²³	Wydłużenie odstępu QT ^{1, 12, 18} , rzadkoskurcz ³²			Kardiomiopatia i zapalenie mięśnia sercowego
<i>Zaburzenia oka</i>		Niewyraźne widzenie				
<i>Zaburzenia naczyńiowe</i>		Niedociśnienie ortostatyczne ^{4,16}		Żyłna choroba zakrzepowozatorowa ¹		Udar mózgu ³³
<i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		Duszność ²³	Zapalenie błony śluzowej nosa			
<i>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</i>	Suchość w jamie ustnej	Zaparcie, niestrawność, wymioty ²⁵	Zaburzenia połykania ⁷	Zapalenie trzustki ¹ , niedrożność jelit		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy ³ , zwiększenie stężenia gamma-GT w surowicy ³	Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AST) w surowicy ³	Żółtaczka ⁵ , zapalenie wątroby		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>				Obrzęk naczyniowy ⁵ , zespół Stevensa-Johnsona ⁵		Toksyczno-rozplywna martwica naskórka, rumień wielopostaciowy, ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), zapalenie naczyń krwionośnych skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Rabdomioliza	
Zaburzenia nerek i układu moczowego			Zatrzymanie moczu			
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy						Noworodkowy zespół odstawienia ³¹
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia sprawności seksualnej	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia cyklu miesięczkowego		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy odstawienia (przerwania podawania) ^{1,9}	Łagodna astenia, obrzęk obwodowy, drażliwość, wysoka gorączka		Złośliwy zespół neuroleptyczny ¹ , hipotermia		
Wyniki badań				Zwiększenie stężenia kinazy 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 adrenergiczne 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 leku do obrotu.

(6) Stężenie glukozy we krwi na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) lub stężenie glukozy we krwi nie na czczo ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) przynajmniej w jednym badaniu.

(7) Zwiększenie częstości występowania utrudnień w polykaniu po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.

(8) W oparciu o > 7 % zwiększenie masy ciała w porównaniu z masą 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, zawroty głowy i drażliwość. Częstość ich występowania zmniejszyła się znacząco po 1 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 krwi $\leq 100 \times 10^9/l$ 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 roku życia): > 20 mcg/l ($> 869,56$ pmol/l) mężczyźni; > 30 mcg/l ($> 1304,34$ pmol/l) kobiety w każdym wieku.

(16) Mogą prowadzić do upadków.

(17) Cholesterol frakcji HDL: < 40 mg/dl ($< 1,025$ mmol/l) u mężczyzn; < 50 mg/dl ($< 1,282$ 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 odchylenia od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany całkowitej T_4 , wolnej T_4 , całkowitej T_3 oraz wolnej T_3 definiowane jako $< 0,8$ x dolnej granicy normy (pmol/l), a zmiany wartości TSH jako > 5 mIU/l w dowolnym momencie.

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

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

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

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

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

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

(31) Patrz punkt 4.6.

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

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

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

W związku ze stosowaniem kwetiapiny rzadko notowano ciężkie skórne działania niepożądane (ang. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) oraz reakcję na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS).

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tych samych działań niepożądanych, które zostały opisane powyżej u dorosłych. Poniżej podsumowano działania niepożądane, które mogą wystąpić częściej u dzieci i młodzieży (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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) i Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu wewnątrzwydzielniczego	Zwiększenie stężenia prolaktyny ¹	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie łaknienia	

<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	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 mcg/l (> 869,56 pmol/l) u mężczyzn; > 26 mcg/l (> 1130,428 pmol/l) u kobiet w każdym wieku. Zwiększenie stężenia prolaktyny do > 100 mcg/l wystąpiło u mniej niż 1 % pacjentów.
- (2) Na podstawie zmian powyżej klinicznie istotnych progów (przyjętych za kryteriami Narodowych Instytutów Zdrowia) lub zwiększenia > 20 mmHg w odniesieniu do ciśnienia skurczowego lub o > 10 mmHg w odniesieniu do ciśnienia rozkurczowego podczas dowolnego pomiaru w dwóch ostrych (3-6 tygodni) badaniach kontrolowanych placebo u dzieci i młodzieży w porównaniu z pacjentami dorosłymi.
- (3) Uwaga: Częstość występowania jest zbliżona do obserwowanej u dorosłych, jednak drażliwość u dzieci i młodzieży może wynikać z innych uwarunkowań klinicznych niż u dorosłych.
- (4) Patrz punkt 5.1.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
fax: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Ogólnie rzecz biorąc, zgłaszane oznaki i objawy związane z przedawkowaniem kwetiapiny wynikały z nadmiernego nasilenia znanych efektów farmakologicznych substancji czynnej i były to senność i uspokojenie, częstoskurcz, niedociśnienie tętnicze i działanie antycholinergiczne. Przedawkowanie może prowadzić do wydłużenia odstępu QT, drgawek, stanu padaczkowego, rozpadu mięśni prążkowanych, niewydolności oddechowej, zatrzymania moczu, splątania, zespołu majaczeniowego oraz (lub) pobudzenia psychicznego, śpiączki oraz zgonu. Pacjenci ze współistniejącą uprzednio ciężką chorobą układu krążenia mogą być bardziej narażeni na wystąpienie efektów przedawkowania (patrz punkt 4.4, Niedociśnienie ortostatyczne).

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje swoista odtrutka dla kwetiapiny. W razie ciężkiego zatrucia, należy uwzględnić możliwość zażycia kilku leków. Pacjent powinien być leczony w oddziale intensywnej terapii. Zaleca się uzyskanie i utrzymanie drożności dróg oddechowych, aby zapewnić odpowiednie natlenowanie krwi i wentylację. Należy monitorować i podtrzymywać czynność układu sercowo-naczyniowego.

Na podstawie informacji w publicznie dostępnych źródłach wiadomo, że pacjenci z zespołem majaczeniowym i pobudzeniem oraz ewidentnym zespołem antycholinergicznym mogą być leczeni fizostygmą 1-2 mg (ze stosowaniem ciągłego monitorowania EKG). Nie jest to zalecane jako

leczenie standardowe, ze względu na potencjalny ujemny wpływ fizostygminy na przewodnictwo wewnątrzsercowe. Fizostygmina może być stosowana, jeżeli u pacjenta nie występują żadne nieprawidłowości w zapisie EKG. Nie należy stosować fizostygminy w przypadku zaburzeń rytmu, dowolnego stopnia bloku serca lub poszerzenia zespołu QRS.

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

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

Pacjent powinien pozostawać pod dokładną kontrolą lekarską aż do powrotu do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne, diazepiny, oksazepiny, tiazepiny i oksepiny. Leki przeciwpsychotyczne
Kod ATC: N05A H04

Mechanizm działania

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i obecny w osoczu u człowieka jej aktywny metabolit, norkwetiapina, działają na wiele receptorów neuroprzekaźników. Kwetiapina i norkwetiapina mają powinowactwo do receptorów serotonergicznym ($5HT_2$) w mózgu oraz receptorów dopaminergicznym D_1 i D_2 . 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 $5HT_2$, niż na receptory D_2 . Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują zauważalnego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, lecz mają duże powinowactwo do receptorów histaminergicznym oraz α_1 -adrenergicznym i umiarkowane powinowactwo do receptorów α_2 -adrenergicznym. Kwetiapina ma również co najwyżej niewielkie powinowactwo do kilku typów receptorów muskarynowych, za to norkwetiapina wiąże się z nimi w stopniu średnim lub znacznym, co może wyjaśniać działanie antycholinergiczne (muskarynowe). Hamowanie przez norkwetiapinę czynnika transportującego norepinefrynę (NET) oraz jej częściowe oddziaływanie agonistyczne na receptory $5HT_{1A}$ może przyczyniać się do skuteczności terapeutycznej produktu Ketipinor, 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 D_2 .

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 dopaminowych receptorów D_2 . Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie kateleptyczne 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 małp rodzaju *Cebus* uwrażliwionych na działanie neuroleptyków podawaniem haloperydolu wcześniej nie otrzymujących kwetiapiny (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia

Wyniki trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią, z zastosowaniem zmiennych dawek kwetiapiny, nie wykazały różnic między kwetiapiną a placebo pod względem częstości wywoływania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznym. Badanie kliniczne kontrolowane placebo, oceniające zastosowanie stałych dawek kwetiapiny w zakresie od 75 do 750 mg na dobę, nie wykazało zwiększenia częstości objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznym. Nie sprawdzano długookresowej skuteczności kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu w zapobieganiu nawrotom schizofrenii w zaślepienych badaniach klinicznych. W badaniach otwartych, u pacjentów ze schizofrenią kwetiapina była skuteczna w utrzymaniu poprawy klinicznej podczas przedłużonego stosowania u pacjentów, u których uzyskano poprawę kliniczną po rozpoczęciu leczenia, co sugeruje skuteczność leczenia długotrwałego.

Choroba afektywna dwubiegunowa

Wyniki czterech kontrolowanych placebo badań klinicznych, w których oceniano dawki kwetiapiny do 800 mg na dobę w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów manii w przebiegu choroby dwubiegunowej, przy czym w dwóch badaniach w monoterapii, a w dwóch w terapii skojarzonej z litem lub walproinianem sodu, nie wykazały różnic między grupami leczonymi kwetiapiną i placebo pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznym.

W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano kwetiapinę w monoterapii w leczeniu epizodów maniakałnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, wykazała ona większą skuteczność niż placebo w redukcji objawów maniakałnych po 3. i po 12. tygodniach leczenia. Nie są dostępne żadne dane z badań długoterminowych, które mogłyby wykazać skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu kolejnym epizodom maniakałnym lub depresyjnym. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny z walproinianem sodu (Divalproex) lub litem w leczeniu ostrych umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakałnych przez 3 oraz 6 tygodni są ograniczone; jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez pacjentów. Dane z badań klinicznych wskazały, iż po 3 tygodniach występuje efekt addycyjny. Drugie badanie kliniczne nie wykazało efektu addycyjnego po 6 tygodniach leczenia.

Średnia dawka kwetiapiny w ostatnim tygodniu leczenia u pacjentów odpowiadających na leczenie wynosiła około 600 mg na dobę, a u około 85% pacjentów była w zakresie od 400 do 800 mg na dobę.

W 4 badaniach klinicznych, podczas 8-tygodniowej terapii u pacjentów z epizodami depresji o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, w przebiegu choroby dwubiegunowej typu I lub II, stosowanie kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg było znamienne skuteczniejsze niż placebo w odniesieniu do istotnych miar wynikowych: średniej poprawy według skali depresji Montgomery-Asberg, MADRS (ang. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) 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 o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach odpowiednio 300 mg i 600 mg.

W przedłużonej obserwacji w dwóch z powyższych badań wykazano, że długotrwałe leczenie pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na stosowanie kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu

w dawce 300 mg lub 600 mg było skuteczne w porównaniu z placebo, w odniesieniu do objawów depresji, ale nie w odniesieniu do objawów maniakalnych.

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

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem litu oraz kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu *versus* placebo oraz kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów dorosłych z ostrym stanem maniakalnym, różnica średniej poprawy YMRS pomiędzy grupą przyjmujących dodatkowo lit, 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 litu vs. 68% w grupie placebo).

W jednym długotrwałym badaniu (do 2 lat leczenia) oceniającym przeciwdziałanie nawrotom u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, kwetiapina wykazała większą skuteczność w porównaniu z placebo w wydłużaniu czasu do nawrotu zmiennego nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego) u pacjentów z chorobą dwubiegunową I typu. Zmiany nastrojów obserwowano u 91 pacjentów (22,5%) w grupie stosującej kwetiapinę, u 208 pacjentów (51,5%) w grupie placebo i u 95 (26,1%) w grupie leczonej litem. 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.

W badaniach klinicznych wykazano, że kwetiapina jest skuteczna w leczeniu schizofrenii i manii, gdy jest podawana dwa razy na dobę, chociaż okres półtrwania kwetiapiny wynosi około 7 godzin. Wskazują na to także dane z badań z użyciem emisyjnej tomografii pozytonowej (ang. PET - *positron emission tomography*), które wykazały, że połączenia kwetiapiny z receptorami 5HT₂ i D₂ utrzymywały się do 12 godzin po podaniu leku. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa dawek większych niż 800 mg na dobę.

Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej, 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 chorobie dwubiegunowej: 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 choroby dwubiegunowej większy odsetek objawów pozapiramidowych był obserwowany u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo.

W krótkotrwałych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych wśród pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej, 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 o przedłużonym uwalnianiu i 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 o przedłużonym uwalnianiu i 2,3% w grupie z placebo. W przypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej, jak i dużej depresji, częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzi, zaburzeń pozapiramidowych, drzeń, dyskinezi, dystonii, niepokoju ruchowego, mimowolnych

skurczów mięśni, nadaktywności psychoruchowej i sztywności mięśni) nie przekroczyła 4% w żadnej z badanych grup.

W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach (trwających od 3 do 8 tygodni) z zastosowaniem stałych dawek (w zakresie od 50 mg/dobę do 800 mg/dobę) zaobserwowano średnie zwiększenie masy ciała u pacjentów leczonych kwetiapiną w zakresie od 0,8 kg w przypadku 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.

Sześciotygodniowe, randomizowane badanie kliniczne z zastosowaniem litu oraz kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu *versus* placebo oraz kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów dorosłych z objawami ostrej manii wykazało, że leczenie skojarzone kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu z litem prowadzi do występowania większej liczby zdarzeń niepożądanych (63% *versus* 48% w grupie przyjmujących kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z placebo). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wykazały większą częstość występowania objawów pozapiramidowych, które stwierdzano u 16,8% pacjentów w grupie z terapią dodaną z litem, a u 6,6% w grupie przyjmujących dodatkowo placebo, z których większość stanowiło drżenie występujące u 15,6% pacjentów w grupie litu, a u 4,9% pacjentów w grupie placebo. Częstość występowania senności była większa w grupie leczonych kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z litem (12,7%) w porównaniu z grupą leczonych kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z placebo (5,5%). Ponadto, zwiększenie masy ciała ($\geq 7\%$) na koniec okresu leczenia wystąpiło u większego odsetka pacjentów leczonych litem (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 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 psychotycznymi 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 krótkoterminowych, 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 $> 0,5$ do $< 1,0 \times 10^9/l$ 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 hormonu tarczycy. Częstość występowania tego zmniejszenia wynosiła 3,2 % w przypadku kwetiapiny *versus* 2,7% w przypadku placebo. Częstość występowania wzajemnych, potencjalnie klinicznie istotnych zmniejszeń stężeń zarówno T₃ lub T₄ 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 T₄ było maksymalne w pierwszych sześciu tygodniach leczenia kwetiapiną; bez dalszego zmniejszania się ich w toku leczenia długoterminowego. W około 2/3 wszystkich przypadków zaprzestanie leczenia kwetiapiną skutkowało odwróceniem efektu leku na poziom całkowitej i wolnej T₄, niezależnie od czasu trwania leczenia.

Zaćma / zmętnienie soczewki

W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę kataraktogenego wpływu kwetiapiny (w dawkach 200-800 mg/dobę) *versus* rysperydon (w dawkach 2-8 mg) u pacjentów z zaburzeniem schizoafektywnym, odsetek pacjentów ze zwiększeniem stopnia zmętnienia soczewki nie był większy u pacjentów przyjmujących kwetiapinę (4%) w porównaniu z rysperydonem (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 od 10-17 lat). Około 45% pacjentów miało dodatkowo rozpoznanie ADHD. Ponadto, przeprowadzono również 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/dobę i w 2. dniu zwiększono do 100 mg/dobę; następnie dawka była zwiększana do dawki docelowej (zaburzenia maniakalne – 400-600 mg/dobę; schizofrenia – 400-800 mg/dobę) o 100 mg dziennie 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/dobę i -6,56 dla kwetiapiny w dawce 600 mg/dobę. Odsetek odpowiedzi (poprawa według skali YMRS $\geq 50\%$) wynosił 64% w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 400 mg/dobę, 58% w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 600 mg/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/dobę i -9,29 dla kwetiapiny w dawce 800 mg/dobę. Ani niskie (400 mg/dobę) ani wysokie (800 mg/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 wyższych dawek skutkowało liczbowo mniejszym odsetkiem odpowiedzi.

W trzecim krótkoterminowym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z zastosowaniem monoterapii kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej, 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 wśród pacjentów pediatrycznych z zastosowaniem kwetiapiny opisanych powyżej częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie przyjmujących leczenie aktywne *vs.* placebo wynosiła 12,9% *vs.* 5,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 3,6% *vs.* 1,1% w badaniu dotyczącym manii w przebiegu choroby dwubiegunowej oraz 1,1% *vs.* 0% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. 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 choroby dwubiegunowej oraz 13,7% vs. 6,8% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. Odsetki zdarzeń związanych z samobójstwem w grupie leczonych lekiem aktywnym *versus* placebo wynosiły 1,4% vs. 1,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 1,0% vs. 0% w badaniu dotyczącym manii w przebiegu choroby dwubiegunowej oraz 1,1% vs. 0% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. Podczas przedłużonej fazy obserwacji kontrolnej po leczeniu w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej zaobserwowano dwa dodatkowe zdarzenia związane z samobójstwem u dwóch pacjentów; jeden z tych pacjentów w czasie zaistnienia zdarzenia przyjmował leczenie kwetiapiną.

Bezpieczeństwo stosowania długoterminowego

26-tygodniowe otwarte przedłużenie badań ostrych (n=380 pacjentów), w którym kwetiapina była dawkowana w sposób elastyczny w zakresie dawek 400-800 mg/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 i intensywnie metabolizowana.

Przyjmowanie z pokarmem nie ma znaczącego wpływu na biodostępność kwetiapiny. Maksymalne stężenie molowe czynnego metabolitu, norkwetiapiny, w stanie stacjonarnym wynosi około 35% wartości uzyskiwanych dla kwetiapiny.

Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa w zakresie zatwierdzonych dawek terapeutycznych i zależna od dawki.

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 i kałem mniej niż 5% podanej substancji. Badania *in vitro* wykazały, że głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450, biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny, jest izoenzym CYP 3A4. Norkwetiapina powstaje i jest metabolizowana głównie przez CYP3A4.

Około 73% radioaktywności wydalane jest w moczu, a 21% w kale.

Ustalono, że kwetiapina i kilka jej metabolitów (w tym norkwetiapina) są słabymi inhibitorami aktywności ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 w warunkach *in vitro*. 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 do 800 mg/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. 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.

Osoby w wieku podeszłym

Średni klirens kwetiapiny u osób w wieku podeszłym 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 ze stwierdzonym upośledzeniem czynności wątroby (stabilna marskość alkoholowa wątroby). Jako że kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby spodziewane jest zwiększenie stężenia kwetiapiny w osoczu. U tych pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki leku (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Poddano analizie dane z badań farmakokinetycznych przeprowadzonych z udziałem 9 dzieci w wieku 10–12 lat i 12 młodych pacjentów stosujących ustalone dawki 400 mg kwetiapiny 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} czynnego metabolitu, norkwetiapiny, były większe, w przybliżeniu odpowiednio 62% i 49% u dzieci (10-12 lat) oraz odpowiednio 28% i 14% u młodzieży (13-17 lat) w porównaniu z pacjentami dorosłymi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przeprowadzonych *in vivo* oraz *in vitro* 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 T₃ w osoczu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek, u psów obserwowano zmętnienie rogówki i zaćmę. (Zaćma/zmętnienie soczewki patrz punkt 5.1).

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

W badaniu dotyczącym płodności przeprowadzonym u szczurów stwierdzono marginalne zmniejszenie płodności samców oraz ciężę urojone, przedłużające się fazy międzyrujowe, wydłużenie czasu od kohabitacji do spółkowania oraz zmniejszenie odsetka cięż. Te efekty są związane ze

zwiększeniem stężenia prolaktyny i nie mają bezpośredniego znaczenia u ludzi ze względu na różnice międzygatunkowe w zakresie hormonalnej regulacji rozrodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Tabletki 25 mg

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Powidon K 30
Magnezu stearynian

Tabletki 100 mg, 200 mg i 300 mg

Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon K 30
Magnezu stearynian.

Otoczka tabletki (tabletki 25 mg i 100 mg):

Opadry II (zawiera alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany), makrogol 3350, talk, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenki (E172)).

Otoczka tabletki (tabletki 200 mg i 300 mg):

Opadry II White (zawiera alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany), makrogol 3350, talk, tytanu dwutlenek (E171)).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych wymagań.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister:

25 mg: 6, 10, 30, 60 i 100 tabletek.

100 mg, 200 mg i 300 mg: 30, 60, 90 i 100 tabletek.

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku

Słoik plastikowy:

25 mg, 100 mg, 200 mg i 300 mg: 100 tabletek.

Słoik z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) z nakrętką z HDPE.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ketipinor, 25 mg – Pozwolenie nr: 14028

Ketipinor, 100 mg – Pozwolenie nr: 14027

Ketipinor, 200 mg – Pozwolenie nr: 14026

Ketipinor, 300 mg – Pozwolenie nr: 16747

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
25 mg, 100 mg, 200 mg – 12 lipca 2007; 300 mg – 29 kwietnia 2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 grudnia 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.03.2022