

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kwetaplex XR, 150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki Kwetaplex XR, 150 mg zawiera 150 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Białe, wypukłe, podłużne tabletki powlekane z wytłoczeniem „Q150” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Kwetiapina jest wskazana:

- w leczeniu schizofrenii,
- w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego:
 - w leczeniu epizodów maniakalnych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym
 - w leczeniu epizodów ciężkiej depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego
 - w zapobieganiu nawrotom u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, u pacjentów z epizodami maniakalnymi lub depresyjnymi reagujących na leczenie kwetiapiną.
- w leczeniu epizodów ciężkiej depresji u pacjentów z dużą depresją, jako terapia wspomagająca, jeśli skuteczność monoterapii przeciwdepresyjnej była mniej niż optymalna (patrz punkt 5.1). Przed rozpoczęciem leczenia lekarz powinien wziąć pod uwagę profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Kwetaplex XR (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do każdego wskazania schemat dawkowania jest inny. Należy dopilnować, aby pacjent otrzymał dokładne informacje dotyczące dawkowania odpowiedniego do jego choroby.

Kwetaplex XR należy podawać raz na dobę, bez pokarmu. Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich dzielić, żuć ani kruszyć.

Dorośli:

Leczenie schizofrenii i epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego

Kwetaplex XR należy podawać przynajmniej jedną godzinę przed posiłkiem. Dawka dobowa rozpoczynająca terapię to 300 mg dnia 1. i 600 mg dnia 2. Zalecana dobową dawką to 600 mg, jednak w klinicznie uzasadnionych przypadkach dawkę można zwiększyć do 800 mg na dobę. Dawkę należy

dostosować, w zakresie dawek skutecznych od 400 mg do 800 mg na dobę, zależnie od skuteczności klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie. Nie ma konieczności zmiany dawkowania podczas terapii podtrzymującej w schizofrenii.

Leczenie epizodów depresyjnych w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym

Kwetaplex XR należy stosować przed snem. Przez pierwsze cztery doby leczenia całkowite dawki dobowe wynoszą odpowiednio: 50 mg (pierwszy dzień), 100 mg (drugi dzień), 200 mg (trzeci dzień) i 300 mg (czwarty dzień). Zalecana dawka dobowa wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie obserwowano dodatkowych korzyści ze stosowania produktu leczniczego w grupie przyjmującej dawki 600 mg w porównaniu z grupą przyjmującą 300 mg (patrz punkt 5.1). W pojedynczych przypadkach korzystne jest stosowanie dawki 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. U niektórych pacjentów, w przypadku zastrzeżeń dotyczących tolerancji, w badaniach klinicznych wykazano możliwość rozważenia zmniejszenia dawki do minimum 200 mg.

Zapobieganie nawrotom w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym

Pacjenci, u których wystąpiła reakcja na leczenie produktem leczniczym Kwetaplex XR w ostrym zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym, powinni kontynuować przyjmowanie produktu Kwetaplex XR w tej samej dawce przed snem, aby zapobiegać nawrotom epizodów maniакаlnych, maniакаlno-depresyjnych i depresyjnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Dawka produktu leczniczego Kwetaplex XR może być dostosowana w zależności od skuteczności klinicznej i tolerancji pacjenta, w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na dobę. Ważne jest, aby w terapii podtrzymującej stosować najmniejsze skuteczne dawki.

Terapia wspomagająca w leczeniu ciężkiego epizodu depresyjnego w dużej depresji

Kwetaplex XR powinien być stosowany przed snem. Dawka dobowa rozpoczynająca terapię wynosi 50 mg dnia 1. i 2. a 150 mg dnia 3. i 4. W krótkotrwałych badaniach klinicznych działanie przeciwdepresyjne obserwowano po dawkach 150 i 300 mg na dobę w terapii wspomagającej (z amitryptyliną, bupropionem, cytalopramem, duloksetyną, escytaalopramem, fluoksetyną, paroksetyną, sertralina i wenlafaksyną – patrz punkt 5.1) i 50 mg na dobę w monoterapii w krótkoterminowych badaniach. Istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych po stosowaniu produktu leczniczego w większych dawkach. Dlatego lekarz powinien zapewnić stosowanie najmniejszej skutecznej dawki, zaczynając leczenie od 50 mg na dobę. Decyzję o zwiększeniu dawki ze 150 do 300 mg na dobę należy podejmować na podstawie indywidualnej oceny stanu pacjenta.

Zmiana terapii z kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu

W celu ułatwienia dawkowania pacjentom stosującym produkt leczniczy z kwetiapiną o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach podzielonych możliwa jest zmiana terapii na produkt leczniczy Kwetaplex XR podając równoważność całkowitej dawki dobowej raz na dobę. Konieczne może być indywidualne dostosowanie dawki.

Osoby w podeszłym wieku

Podobnie jak inne przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne produkty lecznicze, Kwetaplex XR należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie terapii. Konieczne może być wolniejsze zwiększanie dawki produktu leczniczego Kwetaplex XR i stosowanie mniejszej dawki dobowej w porównaniu do dawek stosowanych u młodszych pacjentów. Średni klirens kwetiapiny w osoczu 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. Następnie dawkę można zwiększyć o 50 mg na dobę do dawki skutecznej, zależnie od indywidualnej skuteczności klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

U pacjentów w podeszłym wieku z ciężkimi epizodami depresyjnymi w zaburzeniach depresyjnych 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 i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów powyżej 65 lat z epizodami depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego.

Dzieci i młodzież

Kwetiaplex XR nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, ze względu na brak danych uzasadniających stosowanie w tej grupie wiekowej. Dostępne dane z badań klinicznych z grupą kontrolną placebo 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 Kwetaplex XR 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 skuteczności klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

Produkt Kwetaplex XR jest dostępny również w mocach: 50 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów 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

Kwetiapina XR ma kilka wskazań, dlatego profil bezpieczeństwa należy określać na podstawie indywidualnego rozpoznania i stosowanej u pacjenta dawki.

Nie ustalono długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w leczeniu wspomagającym u pacjentów z dużą depresją, określono natomiast skuteczność i bezpieczeństwo u dorosłych pacjentów, u których zastosowano monoterapię (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież (w wieku od 10 do 17 lat)

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.

Badania kliniczne dotyczące stosowania kwetiapiny wykazały, iż w porównaniu do znanego profilu bezpieczeństwa określonego dla pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8), poszczególne działania niepożądane występowały ze zwiększoną częstością u dzieci i młodzieży (zwiększony apetyt, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa i omdlenie) mogą mieć inne konsekwencje u dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe i drażliwość) oraz zidentyfikowano jedno działanie nie obserwowane wcześniej w badaniach u pacjentów dorosłych (zwiększone ciśnienie krwi). U dzieci i młodzieży wykryto również zmiany w testach czynności tarczycy.

Ponadto, długotrwałe bezpieczeństwo oddziaływania terapii kwetiapiną na wzrost i dojrzewanie badano nie dłużej niż przez 26 tygodni. Długotrwałe implikacje na rozwój poznawczy i zachowanie nie są znane.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo z udziałem dzieci i młodzieży, podawaniu kwetiapiny towarzyszyła zwiększona częstość objawów pozapiramidowych w porównaniu z placebo u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego i epizodami depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym (patrz punkt 4.8).

Samobójstwa, myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu wystąpienia znaczącej remisji. Jako że poprawa może nie wystąpić przez kilka pierwszych lub więcej tygodni leczenia, pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw może być zwiększone we wczesnej fazie poprawy stanu klinicznego pacjenta.

Dodatkowo, lekarz powinien rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym przerwaniu stosowania kwetiapiny, z powodu znanych czynników ryzyka związanych z leczoną chorobą.

Inne zaburzenia psychiczne, w których zalecana jest kwetiapina, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z dużą depresją.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza badań klinicznych z grupą kontrolną placebo nad przeciwdepresyjnymi produktami leczniczymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących przeciwdepresyjne produkty lecznicze.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowania lub myśli samobójcze oraz nietypowe zmiany w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

W krótkotrwałych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo z udziałem pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym stwierdzono zwiększone ryzyko zachowań samobójczych u młodych pacjentów (młodszych niż 25 lat), leczonych kwetiapiną w porównaniu z leczonymi placebo (odpowiednio 3,0% względem 0%). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi biorących udział w badaniach klinicznych ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych u młodych pacjentów (poniżej 25 roku życia) wynosiło 2,1% (3/144) w grupie kwetiapiny i 1,3% (1/75) w grupie placebo. Retrospektywne badanie kwetiapiny oparte na obserwacji populacji pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi wykazało zwiększone ryzyko samouszkodzeń i samobójstw u pacjentów w wieku od 25 do 64 lat bez historii samookaleczenia podczas stosowania kwetiapiny z innymi lekami przeciwdepresyjnymi.

Ryzyko metaboliczne

Uwzględniając obserwowane ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmian masy ciała, stężenia glukozy we krwi (patrz Hiperglikemia) oraz lipidów, które obserwowano w badaniach klinicznych, należy zbadać parametry metaboliczne pacjenta w momencie rozpoczynania terapii. Zmiany tych parametrów należy kontrolować regularnie w przebiegu terapii. Pogorszenie się omawianych parametrów należy leczyć zgodnie z zasadami klinicznymi (patrz punkt 4.8).

Objawy pozapiramidowe

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo z udziałem 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 depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego i dużej depresji (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Stosowaniu kwetiapiny towarzyszy rozwój akatyzzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub niebezpiecznym niepokojem i potrzebą ruchu, które często związane są z niemożliwością siedzenia lub stania w miejscu. Objawy te są bardziej prawdopodobne w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których rozwiną się te objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Dyskinezy późne

Jeśli wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe późnych dyskinez, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kwetiapiny. Objawy dyskinez późnych mogą się pogłębić lub rozwinąć po przerwaniu terapii (patrz punkt 4.8).

Senność i zawroty głowy

Leczenie kwetiapiną związane było z występowaniem senności i związanych z nią objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z epizodami depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym i dużej depresji, objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały nasilenie przede wszystkim łagodne do umiarkowanego. U pacjentów, u których występuje senność o dużym nasileniu, może być konieczne częstsze zgłaszanie się do lekarza, przez okres minimum 2 tygodni od początku pojawienia się senności, względnie do czasu, kiedy nastąpi poprawa objawów. Niekiedy należy brać pod uwagę przerwanie terapii.

Hipotonia ortostatyczna

Leczeniu kwetiapiną towarzyszyło niedociśnienie ortostatyczne i związane z tym zawroty głowy (patrz punkt 4.8), które podobnie jak senność występują zwykle w początkowej fazie zwiększania dawki. Może to zwiększyć częstość przypadkowych urazów (upadki), szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego należy poradzić pacjentom zachowanie ostrożności do czasu, aż zapoznają się z potencjalnym wpływem produktu leczniczego.

Kwetiapinę należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzoną chorobą układu krążenia, zaburzeniami krążenia mózgowego lub w przypadku innych chorób predysponujących do hipotonii. W razie wystąpienia hipotonii ortostatycznej, szczególnie u pacjentów z chorobami układu krążenia w wywiadzie, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub bardziej stopniowe jej dobieranie.

Zespół bezdechu sennego

U pacjentów stosujących kwetiapinę opisywano zespół bezdechu sennego. U pacjentów przyjmujących jednocześnie środki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy i u których w wywiadzie stwierdzono bezdech senny, lub występuje jego ryzyko (osoby z nadwagą lub otyłością oraz mężczyźni, kwetiapinę należy stosować z ostrożnością.

Napady drgawkowe

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

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Złośliwy zespół neuroleptyczny związany jest ze stosowaniem przeciwpsychotycznych produktów leczniczych, w tym również kwetiapiny (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 terapię produktem leczniczym Kwetaplex XR i zastosować odpowiednią terapię.

Ciężka neutropenia i agranulocytoza

W badaniach klinicznych niezbyt często zgłaszano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła w ciągu kilku miesięcy po rozpoczęciu terapii kwetiapiną. Brak jest oczywistej zależności od dawki.

W doświadczeniu po wprowadzeniu do obrotu stwierdzono kilka przypadków zgonu.

Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka neutropenii są: mała liczba białych krwinek (ang. White Blood Cell, WBC) przed rozpoczęciem leczenia oraz neutropenia wywołana przez leki w wywiadzie.

Jednakże, w niektórych przypadkach neutropenia występowała u pacjentów bez wcześniejszych czynników ryzyka. Należy przerwać stosowanie kwetiapiny, jeśli liczba neutrofilów wynosi $<1,0 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjenta, czy nie wystąpią u niego objawy podmiotowe i przedmiotowe zakażenia oraz kontrolować liczbę neutrofilów (dopóki nie przekroczy ona $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

U pacjentów z objawami infekcji lub gorączki, w szczególności przy braku wyraźnego czynnika predysponującego należy wziąć pod uwagę neutropenię i zastosować odpowiednie leczenie.

Należy poinformować pacjentów, żeby natychmiast zgłaszali wystąpienie objawów podmiotowych lub przedmiotowych wskazujących na agranulocytozę lub zakażenie (np. gorączka, osłabienie, letarg, ból gardła) w dowolnym czasie podczas terapii produktem leczniczym Kwetaplex XR. U tych pacjentów należy natychmiast zbadać całkowitą liczbę krwinek białych oraz bezwzględną liczbę neutrofilów, szczególnie wówczas, gdy nie ma czynników predysponujących.

Działanie przeciwocholinergiczne (muskarynowe):

Norkwetiapina, czynny metabolit, kwetiapiny, ma umiarkowane do silnego powinowactwo do różnych podtypów receptorów muskarynowych. Powoduje to działania niepożądane związane z efektami przeciwocholinergicznymi podczas stosowania kwetiapiny w zalecanych dawkach łącznie z innymi lekami o działaniu przeciwocholinergicznym, a także w przypadku przedawkowania. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki o działaniu przeciwocholinergicznym (muskarynowym). Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zdiagnozowanym obecnie lub stwierdzonym w wywiadzie zatrzymaniem moczu, klinicznie istotnym przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością jelit lub podobnymi schorzeniami, zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub jaskrą. (Patrz punkty 4.5, 4.8, 5.1 i 4.9).

Interakcje

Patrz także punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnie działającymi induktorami enzymów wątrobowych, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, znacząco zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność terapii kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe terapię kwetiapiną można rozpocząć, jeśli w opinii lekarza korzyści wynikające ze stosowania kwetiapiny przeważają nad ryzykiem związanym z przerwaniem stosowania induktorów enzymów wątrobowych. Ważne, aby jakiegokolwiek zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywane były stopniowo, a jeśli jest to konieczne, zastąpić go lekiem nieindukującym enzymów wątrobowych (np. sodu walproinian).

Masa ciała

U pacjentów przyjmujących kwetiapinę stwierdzano zwiększenie masy ciała. Należy monitorować tę zmianę i odpowiednio postępować, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych (patrz punkty 4.8 i 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 donoszono o wcześniejszym zwiększeniu masy ciała, co mogło być czynnikiem sprzyjającym. Zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną, zgodną z wytycznymi dotyczącymi stosowania przeciwpsychotycznych produktów leczniczych. Pacjenci stosujący jakiegokolwiek przeciwpsychotyczny produkt leczniczy, w tym kwetiapinę, powinni być obserwowani pod względem wystąpienia oznak i objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a

pacjenci z cukrzycą lub dużym ryzykiem wystąpienia cukrzycy powinni być regularnie kontrolowani pod względem pogorszenia kontroli stężenia glukozy. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

Lipidy

W badaniach klinicznych dotyczących kwetiapiny obserwowano zwiększenie stężenia triglicerydów, cholesterolu LDL i całkowitego cholesterolu oraz zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL (patrz punkt 4.8). W przypadku 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 jest związane z trwałym wydłużeniem absolutnego odstępu QT. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, wydłużenie odstępu QT obserwowano podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) i po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie jednak jak w przypadku innych przeciwpsychotycznych produktów leczniczych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina zalecana jest pacjentom z chorobami układu krążenia lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Ostrożność zalecana jest również, jeśli kwetiapina stosowana jest jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT, 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

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

Ciężkie niepożądane reakcje skórne

Podczas stosowania tego leku bardzo rzadko zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions) w tym zespół Stevensa Johnsona (SJS), toksyczna martwica naskórka (TEN) oraz wysypkę z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Ciężkie niepożądane reakcje skórne często występują jako połączenie następujących objawów: rozległa wysypka skórna lub złuszczone zapalenie skóry, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych i możliwa eozynofilia. Jeśli pojawią się oznaki i objawy wskazujące na te ciężkie reakcje skórne, należy natychmiast odstawić kwetiapinę i rozważyć alternatywne leczenie.

Ostre objawy z odstawienia

Po nagłym przerwaniu stosowania kwetiapiny obserwowano wystąpienie ostrych objawów z odstawienia, takich jak bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Zaleca się stopniowe odstawianie kwetiapiny przez okres przynajmniej 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 pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych.

W randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo z zastosowaniem niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych, przeprowadzonych z udziałem pacjentów z otępieniem obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka działań niepożądanych ze strony krążenia mózgowego. Mechanizm wpływający na zwiększenie ryzyka 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 wystąpienia udaru mózgu.

Metaanaliza badań nad atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby otępiennej występuje zwiększone

ryzyko zgonu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Jednakże, w dwóch 10-tygodniowych badaniach dotyczących stosowania kwetiapiny z grupą kontrolną placebo przeprowadzonych w takiej samej grupie pacjentów (n=710, średnia wieku 83 lata, zakres wieku 56–99 lat) śmiertelność w grupie stosującej kwetiapinę wynosiła 5,5%, a w grupie otrzymującej placebo – 3,2%. Przyczyny śmierci pacjentów w trakcie badań klinicznych były różne, zgodne z oczekiwanymi dla tej populacji. Na podstawie tych danych nie można ustalić związku między stosowaniem kwetiapiny i zgonami pacjentów w podeszłym wieku z chorobą otępienną.

Osoby w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona/parkinsonizmem

Retrospektywne badanie kwetiapiny oparte na obserwacji populacji pacjentów w podeszłym wieku z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi wykazało zwiększone ryzyko zgonu u pacjentów w wieku > 65 lat leczonych kwetiapiną. Nie obserwowano tego związku po wykluczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona z analizy. Należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest przepisywana pacjentom w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona.

Dysfagia

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

Zaparcie i niedrożność jelit

Zaparcia stanowią czynnik ryzyka niedrożności jelit. Podczas terapii kwetiapiną zgłaszano zaparcia i niedrożność jelit (patrz punkt 4.8). Przypadki śmiertelne dotyczą pacjentów z podwyższonej grupy ryzyka niedrożności jelit, włącznie z pacjentami stosującymi jednocześnie wiele leków, które zmniejszają motorykę jelit i (lub) pacjentami nie zgłaszającymi zaparcia. Należy objąć ścisłą kontrolą i szybką pomocą pacjentów z niedrożnością jelit.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych raportowano o przypadkach żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Ponieważ u pacjentów stosujących leki przeciwpsychotyczne często występują czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przed i podczas terapii kwetiapiną oraz podjąć działania zapobiegające wystąpieniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Zapalenie trzustki

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu donoszono o przypadkach zapalenia trzustki. Wśród przypadków zgłoszonych po wprowadzeniu leku do obrotu, chociaż nie wszystkie były związane z czynnikiem ryzyka, wielu pacjentów wykazywało czynniki ryzyka predysponujące do zapalenia trzustki, takie jak podwyższone stężenie triglicerydów (patrz punkt 4.4), kamienie żółciowe czy spożywanie alkoholu.

Dodatkowe informacje

Dane dotyczące stosowanych jednocześnie kwetiapiny i kwasu walproinowego lub litu w ostrych epizodach manii o umiarkowanym i ciężkim nasileniu są ograniczone. Jednakże skojarzona terapia była dobrze tolerowana (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dane wykazały działanie addycyjne w 3. tygodniu.

Niewłaściwe stosowanie i nadużycie:

Zgłaszano przypadki niewłaściwego stosowania i nadużycia. Ostrzeżenie może być potrzebne przy przepisywaniu kwetiapiny u pacjentów z nadużywaniem alkoholu lub narkotyków w wywiadzie.

Kwetaplex XR zawiera sól

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 wpływ kwetiapiny na czynność ośrodkowego układu nerwowego, kwetiapinę należy stosować z ostrożnością podczas jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi działającymi na ośrodkowy układ nerwowy i z alkoholem.

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

Głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącego udział w metabolizmie kwetiapiny jest cytochrom P450 (CYP) 3A4. W badaniu interakcji przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne stosowanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem, inhibitorem CYP3A4, powodowało 5- do 8-krotne zwiększenie AUC (powierzchnia pola pod krzywą stężenia w czasie, ang. area under the curve, AUC) kwetiapiny. Na tej podstawie, jednoczesne stosowanie kwetiapiny i inhibitorów CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się także spożywania soku grejpfrutowego podczas terapii kwetiapiną.

W badaniach z zastosowaniem dawek wielokrotnych, prowadzonych w celu ustalenia farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed i podczas leczenia karbamazepiną (lek indukujący enzymy wątrobowe), jednoczesne stosowanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Ten zwiększony klirens powodował zmniejszenie ekspozycji układowej na kwetiapinę (mierzonej jako AUC) średnio do 13% ekspozycji występującej podczas stosowania samej kwetiapiny. Jednakże, u niektórych pacjentów obserwowano silniejsze działanie. Jako konsekwencja tej interakcji nastąpić może zmniejszenie stężenia kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność terapii kwetiapiną. Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (inny lek indukujący enzymy mikrosomalne) powodowało istotne zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 450%. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe, rozpoczęcie terapii kwetiapiną może nastąpić, jeśli w opinii lekarza korzyści z zastosowania kwetiapiny przewyższają ryzyko wynikające z przerwania stosowania induktorów enzymów wątrobowych. Ważne, żeby jakkolwiek zmiana dawkowania induktora odbywała się stopniowo, a w razie potrzeby należy go zastąpić lekiem nieindukującym enzymów wątrobowych (np. walproinian sodu) (patrz punkt 4.4).

Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się znacząco w przypadku jednoczesnego zastosowania leku przeciwdepresyjnego imipraminy (inhibitor CYP 2D6) lub fluoksetyny (inhibitor CYP 3A4 i CYP 2D6).

Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się istotnie w przypadku jednoczesnego zastosowania leków przeciwpsychotycznych, tj. rysperydonu lub haloperydolu. Jednoczesne podawanie kwetiapiny i tiorydazyny powoduje zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%.

Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną.

Właściwości farmakokinetyczne litu nie zmieniają się podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną.

W sześciotygodniowym badaniu z randomizacją, nad litem i tabletkami powlekanymi zawierającymi kwetiapinę oraz z placebo i tabletkami powlekanymi z kwetiapiną, przeprowadzonym na dorosłych pacjentach z epizodem manii, zaobserwowano w grupie badanych z dodatkiem litu wzrost objawów pozapiramidowych (w szczególności drżenie), ospałość, zwiększenie masy ciała w porównaniu z grupą badanych zażywających placebo (patrz punkt 5.1).

Właściwości farmakokinetyczne walproinianu sodu i kwetiapiny nie zmieniają się w stopniu klinicznie istotnym, w przypadku jednoczesnego zastosowania. Retrospektywne badanie dzieci i młodzieży, którzy otrzymali walproinian, kwetiapinę, lub obie substancje czynne, odnotowano większą częstość występowania leukopenii i neutropenii w grupie skojarzonej w porównaniu do grup monoterapii.

Nie prowadzono badań interakcji nad lekami często stosowanymi w leczeniu zaburzeń układu krążenia.

Zalecana się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z produktami leczniczymi mogącymi powodować zaburzenia elektrolitowe lub wydłużać odstęp QT.

Zgłaszano przypadki fałszywie dodatniego wyniku testu immunologicznego na metadon i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne u pacjentów, którzy zażywali kwetiapinę. Zaleca się potwierdzenie wątpliwego wyniku przez wykonanie odpowiedniego badania chromatograficznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Pierwszy trymestr

W umiarkowanej liczbie opublikowanych danych dotyczących ciąż po ekspozycji (wyniki dotyczą od 300 do 1000 ciąż), włącznie z indywidualnymi raportami i badaniami obserwacyjnymi nie ustalono wzrostu ryzyka wad rozwojowych w wyniku leczenia kwetiapiną. Jednak, na podstawie wszystkich dostępnych danych, nie można wyciągać ostatecznych wniosków. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Dlatego też, kwetiapina może być stosowana w okresie ciąży tylko wówczas, gdy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Trzeci trymestr

Noworodki po ekspozycji na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym kwetiapiny) w trzecim trymestrze ciąży są narażone na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w tym objawów pozapiramidowych i (lub) odstawiennych, które mogą się różnić nasileniem i czasem trwania po porodzie. Odnotowano doniesienia o nadmiernym pobudzeniu, nadciśnieniu, niedociśnieniu tętnicznym, drzeniu, senności, zaburzeniach oddechowych lub zaburzeniach karmienia.

W konsekwencji należy uważnie monitorować stan noworodków.

Karmienie piersią

Z ograniczonej liczby danych wynika, iż kwetiapina stosowana w terapeutycznych dawkach przenika do mleka kobiecego, nie wiadomo jednak, w jakim stopniu. Ze względu na brak odpowiednich danych, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też zakończyć terapię kwetiapiną. Należy przy tym wziąć pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z terapii dla matki.

Płodność

Nie oceniono wpływu kwetiapiny na ludzką płodność. Działania związane z podwyższonym stężeniem prolaktyny zaobserwowano u szczurów, jednak dane te nie mają bezpośredniego znaczenia dla ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ponieważ kwetiapina wywiera wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, może zaburzać wykonywanie czynności wymagających sprawności psychicznej. Dlatego też należy informować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali urządzeń mechanicznych, dopóki nie jest znana indywidualna wrażliwość pacjenta na lek.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia kwetiapiną ($\geq 10\%$) to senność, zawroty głowy, suchość w jamie ustnej, objawy z odstawienia, zwiększenie stężenia trójglicerydów, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie LDL), zmniejszenie stężenia cholesterolu lipoprotein o dużej gęstości (HDL), zwiększenie masy ciała, spadek stężenia hemoglobiny i objawy pozapiramidowe.

Częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny podano w Tabeli 1 zgodnie z zaleceniami Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group 1995).

Tabela 1. Działania niepożądane związane z terapią kwetiapiną

Częstość występowania działań niepożądanych: 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 $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Obniżenie stężenia hemoglobiny ²²
Często	Leukopenia, ^{1, 28} obniżenie ogólnej liczby neutrofilów, wzrost eozynofili ²⁷
Niezbyt często	Neutropenia ¹ , Trombocytopenia, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi ¹³
Rzadko	Agranulocytoza ²⁶
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	Nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skórne)
Bardzo rzadko	Reakcja anafilaktyczna ⁵
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	Hiperprolaktynemia, ¹⁵ zmniejszenie całkowitego stężenia T ₄ , ²⁴ zmniejszenie stężenia wolnego T ₄ , ²⁴ zmniejszenie całkowitego stężenia T ₃ , ²⁴ zwiększenie stężenia TSH ²⁴
Niezbyt często	Zmniejszenie stężenia wolnego T ₃ , ²⁴ niedoczynność tarczycy ²¹
Bardzo rzadko	Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Zwiększone stężenie triglicerydów, ^{10,30} zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL), ^{11,30} zmniejszone stężenia cholesterolu HDL, ^{17, 30} zwiększenie masy ciała. ^{8,30}
Często	Zwiększone łaknienie, wzrost stężenia glukozy we krwi do poziomu hiperglikemii ^{6, 30}
Niezbyt często	Hiponatremia, ¹⁹ cukrzyca ^{1, 5} zaostrzenie istniejącej cukrzycy
Rzadko	Zespół metaboliczny ²⁹
Zaburzenia psychiczne	
Często	Przykre sny i koszmary senne, wyobrażenia i zachowania samobójcze ²⁰
Rzadko	Somnambulizm i podobne zachowania, takie jak mówienie przez sen i zaburzenia odżywiania związane ze snem
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Zawroty głowy, ^{4,16} senność, ^{2, 16} bóle głowy, objawy pozapiramidowe ^{1,21}
Często	Dyzartria
Niezbyt często	Napady padaczki, ¹ zespół niespokojnych nóg, późne dyskinezy, ^{1,5} omdlenie ^{4,16}
Zaburzenia serca	
Często	Tachykardia, ⁴ kołatanie serca ²³
Niezbyt często	Wydłużenie odstępu QT, ^{1, 12, 18} bradykardia ³²
Nieznana	Kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia oka	
Często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Niedociśnienie ortostatyczne ^{4, 16}
Rzadko:	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa ¹
Nieznana:	Udar ³³
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Duszność ²³
Niezbyt często	Zapalenie błony śluzowej nosa

Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Suchość błony śluzowej jamy ustnej
Często	Zaparcia, niestrawność, wymioty ²⁵
Niezbyt często	Dysfagia ⁷
Rzadko	Zapalenie trzustki ¹ , niedrożność jelit
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy krwi ³ , zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) ³
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) ³
Rzadko	Żółtaczka, ⁵ zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, ⁵ zespół Stevensa i Johnsona ⁵
Nieznana	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy, wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), zapalenie naczyń krwionośnych skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo rzadko	Rabdomioliza
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Zatrzymanie moczu
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	
Nieznana	Zespół odstawienny u noworodków ³¹
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Zaburzenia seksualne
Rzadko	Priapizm, wydzielanie mleka poza okresem karmienia (mlekotok), obrzęk piersi i zaburzenia miesiączkowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Objawy odstawienne ^{1,9}
Często	Łagodne osłabienie, obrzęki obwodowe, drażliwość, gorączka
Rzadko	Złośliwy zespół neuroleptyczny, ¹ hipotermia
Badania diagnostyczne	
Rzadko	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej ¹⁴

1. Patrz punkt 4.4
2. Senność może wystąpić zwykle podczas pierwszych dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia i zazwyczaj ustępuje podczas dalszego stosowania kwetiapiny.
3. Obserwowano bezobjawowe zwiększenie (od poziomu normalnego do trzykrotnie przekraczającego górną granicę normy) aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) oraz gamma-GT u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Objawy te zwykle ustępowały w trakcie dalszego leczenia kwetiapiną.
4. Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne blokujące receptory $\alpha 1$ adrenergiczne, kwetiapina może często powodować niedociśnienie ortostatyczne, któremu towarzyszą zawroty głowy, tachykardia, a u niektórych pacjentów omdlenia, szczególnie w początkowej fazie zwiększania dawki leku (patrz punkt 4.4).
5. Obliczenie częstości występowania tych działań niepożądanych jest oparte na danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu 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 połykaniu po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo, obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego.
8. Na podstawie stwierdzenia $>7\%$ zwiększenia masy ciała w porównaniu z wyjściową. Występuje głównie w pierwszych tygodniach leczenia pacjentów dorosłych.
9. Najczęściej obserwowanymi objawami odstawienia występującymi w badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, bóle

- głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość tych reakcji zmniejszyła się znacząco po tygodniu od przerwania terapii.
10. Stężenie triglicerydów ≥ 200 mg/ml ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 150 mg/ml ($\geq 1,694$ 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/ml ($\geq 5,172$ mmol/l) (pacjenci < 18 lat) przynajmniej w jednym badaniu. Wzrost stężenia cholesterolu LDL o ≥ 30 mg/ml ($\geq 0,769$ mmol/l) obserwowany był bardzo często. Średnia zmiana stężenia u pacjentów, u których obserwowano ten wzrost, wynosiła 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. W oparciu o działania niepożądane raportowane podczas badań klinicznych, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej nie jest związane ze złośliwym zespołem neuroleptycznym.
 15. Stężenie prolaktyny (pacjenci > 18 lat): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) u mężczyzn; > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ pmol/l) u kobiet w dowolnym czasie.
 16. Może prowadzić do upadków.
 17. Stężenie cholesterolu HDL: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) u mężczyzn; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) u kobiet co najmniej w pojedynczym badaniu.
 18. Częstość występowania u pacjentów, u których następuje wydłużenie odcinka QT od < 450 milisekund do ≥ 450 milisekund z ≥ 30 milisekundowym zwiększeniem. W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo dotyczących stosowania kwetiapiny średnia zmiana i częstość występowania u pacjentów z klinicznie znaczącym wydłużeniem odcinka QT były podobne w grupach przyjmujących kwetiapinę i placebo.
 19. Co najmniej jeden epizod zmiany stężenia w zakresie od > 132 mmol/l do ≤ 132 mmol/l.
 20. Podczas terapii kwetiapiną lub zaraz po przerwaniu stosowania leku obserwowano przypadki wyobrażeń i zachowań samobójczych (patrz punkty 4.4 i 5.1).
 21. Patrz punkt 5.1.
 22. U 11% pacjentów biorących udział we wszystkich, włączając otwarte, badaniach nad kwetiapiną, zaobserwowano przynajmniej jeden przypadek zmniejszenia stężenia hemoglobiny do ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) u mężczyzn i ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) u kobiet. U tych pacjentów średnie maksymalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny za każdym razem wynosiło -1,50 g/dl.
 23. Doniesieniom tym często towarzyszyły informacje o występowaniu tachykardii, zwrotów głowy, niedociśnienia ortostatycznego oraz (lub) współistniejącej choroby serca/układu oddechowego.
 24. W oparciu o zmiany stężenia od poziomu prawidłowego do poziomu istotnego klinicznie, niezależnie od czasu, we wszystkich badaniach. Wielkość zmian stężenia całkowitego T_4 , T_4 w postaci wolnej, całkowitego T_3 i T_3 w postaci wolnej zdefiniowano jako spadek $< 0,8$ x dolna granica normy (pmol/l) oraz dla TSH jako wzrost > 5 mIU/l w dowolnym czasie.
 25. W oparciu o zwiększoną częstość występowania wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).
 26. Zmiana liczby neutrofilów z poziomu wyjściowego $\geq 1,5 \times 10^9/l$ do wartości $< 1,5 \times 10^9/l$ w dowolnym czasie w trakcie trwania leczenia u pacjentów z ciężką neutropenią ($< 0,5 \times 10^9/l$) i zakażeniem podczas wszystkich badań klinicznych nad kwetiapiną (patrz punkt 4.4).
 27. W oparciu o zmiany stężenia od poziomu prawidłowego do poziomu istotnego klinicznie, niezależnie od czasu, we wszystkich badaniach. Wielkość zmian liczby eozynofiliów zdefiniowano jako zwiększenie o $> 1 \times 10^9/l$ w dowolnym czasie.
 28. W oparciu o zmiany stężenia od poziomu prawidłowego do poziomu istotnego klinicznie, niezależnie od czasu, we wszystkich badaniach. Wielkość zmian w liczbie białych krwinek (WBC) zdefiniowano jako spadek $\leq 3 \times 10^9/l$ w dowolnym czasie.
 29. W oparciu o zgłoszenia działań niepożądanych w postaci zespołu metabolicznego we wszystkich badaniach klinicznych dotyczących kwetiapiny.
 30. U niektórych pacjentów zaobserwowano w badaniach klinicznych pogorszenie więcej niż jednego spośród takich czynników metabolicznych, jak masa ciała, stężenie glukozy we krwi oraz stężenie lipidów (patrz punkt 4.4).
 31. Patrz punkt 4.6.
 32. Może wystąpić w trakcie lub na początku rozpoczęcia leczenia i być związane z niedociśnieniem i (lub) omdleniem. Częstość na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych bradykardii i pokrewnych zdarzeń we wszystkich badaniach klinicznych z kwetiapiną.

33. Na podstawie jednego retrospektywnego, nierandomizowanego badania obserwacyjnego. Podczas stosowania leków neuroleptycznych obserwowano przypadki wydłużenia odstępu QT, komorowych zaburzeń rytmu, nagłych niespodziewanych zgonów, zatrzymania akcji serca i *torsade de pointes*, które są uważane za charakterystyczne dla tej grupy leków.

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).

Dzieci i młodzież

W przypadku dzieci i młodzieży należy spodziewać się tych samych działań, co opisane powyżej u pacjentów dorosłych. Poniżej przedstawiono podsumowanie działań niepożądanych, które u dzieci i młodzieży (10–17 lat) obserwowano ze zwiększoną częstością niż u pacjentów dorosłych lub które nie zostały zidentyfikowane w przypadku osób dorosłych.

Tabela 2. Działania niepożądane u dzieci i młodzieży związane z terapią kwetiapiną, które występowały z większą częstością niż u dorosłych, albo nie obserwowane u dorosłych.

Częstość występowania działań niepożądanych: 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 ($< 1/10\ 000$).	
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często	Zwiększenie stężenia prolaktyny ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Zwiększone łaknienie
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Objawy pozapiramidowe ^{3,4}
Często	Omdlenie
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	Zwiększone ciśnienie krwi ²
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Wymioty
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Drażliwość ³

1. Stężenie prolaktyny (pacjenci < 18 lat): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) u chłopców; 26 $\mu\text{g/l}$ ($> 1130,428$ pmol/l) u dziewcząt w dowolnym czasie. U mniej niż 1% pacjentów występowało zwiększenie stężenia prolaktyny > 100 $\mu\text{g/l}$.

2. Na podstawie przesunięcia ponad klinicznie znaczące wartości progowe (zaczerpnięte z kryteriów stosowanych przez Narodowe Instytuty Zdrowia, ang. National Institutes of Health) lub zwiększenie > 20 mm Hg dla skurczowego lub > 10 mm Hg dla rozkurczowego ciśnienia krwi w dowolnym momencie w czasie trwania 2 krótkotrwałych badań klinicznych (3–6 tygodni) z grupą kontrolną placebo, przeprowadzonych wśród dzieci i młodzieży.

3. Uwaga: częstość występowania jest zgodna z obserwowaną u pacjentów dorosłych, ale drażliwość może być związana z innymi implikacjami klinicznymi u dzieci i młodzieży w porównaniu z pacjentami dorosłymi.

4. Patrz punkt 5.1

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Objawy

Odnotowywane objawy podmiotowe i przedmiotowe były na ogół skutkiem nasilenia znanego działania farmakologicznego substancji aktywnej – np. sennaść i uspokojenie, tachykardia oraz zmniejszone ciśnienie tętnicze krwi i efekty antycholinergiczne. Przedawkowanie może doprowadzić do wystąpienia wydłużenia odcinka QT, drgawek, stanu padaczkowego, rabdomiolizy, zapaści układu oddechowego, zatrzymania moczu, splątania, majaczenia i (lub) pobudzenia, śpiączki i zgonu. U pacjentów z współistniejącymi chorobami układu krążenia istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia bardziej nasilonych objawów przedawkowania (patrz punkt 4.4 Hipotonia ortostatyczna).

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie ma specyficznej odtrutki dla kwetiapiny. W przypadku ciężkiego zatrucia, należy rozważyć możliwość zażycia kilku leków. Zalecane jest podjęcie działań z zakresu intensywnej opieki medycznej, w tym uzyskanie i utrzymywanie drożności dróg oddechowych, zapewniając odpowiednie natlenienie i wentylację, monitorowanie i podtrzymywanie czynności układu krążenia.

W oparciu o dane z piśmiennictwa pacjenci z objawami majaczenia, pobudzeniem i typowym zespołem antycholinergicznym mogą zostać poddani leczeniu z zastosowaniem fizostygminy w dawce 1–2 mg (przy ciągłym monitorowaniu EKG). Nie zaleca się tego jako typowy sposób leczenia ze względu na negatywny wpływ fizostygminy na przewodnictwo sercowe. Fizostygminę można użyć jedynie wtedy, gdy nie stwierdzono żadnych odchyśleń w EKG. Nie należy stosować fizostygminy w przypadku wystąpienia arytmii, bloku serca dowolnego stopnia lub poszerzenia zespołu QRS.

Podczas gdy zapobiegania wchłanianiu w przypadku przedawkowania nie przebadano, w ciężkich zatruciach może być wskazane płukanie żołądka przeprowadzone, w miarę możliwości, w ciągu godziny od przyjęcia produktu leczniczego. Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego.

W przypadkach przedawkowania kwetiapiny odporne niedociśnienie tętnicze należy leczyć odpowiednimi środkami, takimi jak dożylnie podawanie płynów i (lub) środki sympatykomimetyczne. Należy unikać podawania adrenaliny i dopaminy, ponieważ stymulacja beta-2-adrenergiczna może nasilić niedociśnienie związane z wywołaną przez kwetiapinę blokadą alfa-adrenergiczną.

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

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.

Po przedawkowaniu kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu notowano tworzenie się bezoarów w żołądku; w dalszym postępowaniu z pacjentem zaleca się odpowiednią diagnostykę obrazową. W niektórych przypadkach z powodzeniem dokonywano endoskopowego usunięcia bezoarów powstałych po przedawkowaniu leku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne; diazepiny, oksazepiny i tiazepiny, kod ATC: N05A H04

Mechanizm działania

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej aktywny metabolit obecny w osoczu ludzkim, norkwetiapina, oddziałują z wieloma receptorami neuroprzekaźnikowymi. Kwetiapina i norkwetiapina wykazują powinowactwo do receptorów serotoninowych (5HT₂) i receptorów dopaminowych D₁ i D₂ w mózgu. Uważa się, że za przeciwpsychotyczne właściwości kliniczne i małą częstość pozapiramidowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi odpowiada połączenie antagonizmu wobec receptorów 5HT₂ i D₂ oraz bardziej wybiórcze działanie na receptory 5HT₂ niż D₂.

Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują znaczącego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, ale odznaczają się wysokim powinowactwem do receptorów histaminowych i α 1-adrenergicznych oraz mniejszym powinowactwem do receptorów α 2-adrenergicznych. Kwetiapina ma również niskie powinowactwo lub nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych, natomiast norkwetiapina ma umiarkowane do wysokiego powinowactwo do kilku receptorów muskarynowych, co może wyjaśnić efekty antycholinergiczne (muskarynowe).

Hamowanie czynnika transportującego noradrenalinę (NET) i częściowy agonizm względem 5HT_{1A} wywołwane przez norkwetiapinę mogą dodatkowo przyczyniać się do terapeutycznego efektu kwetiapiny jako przeciwdepresyjnego produktu leczniczego.

Działanie farmakodynamiczne

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

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

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia

Skuteczność produktu leczniczego Kwetaplex XR w leczeniu schizofrenii została potwierdzona w 6-tygodniowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo u pacjentów ze schizofrenią spełniających kryteria DSM-IV oraz jednym kontrolowanym badaniem klinicznym u pacjentów ze stabilną schizofrenią, gdzie produkt leczniczy kwetiapiny w postaci tabletki o natychmiastowym uwalnianiu zamieniono na Kwetaplex XR w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

W badaniu z grupą kontrolną placebo, pierwszorzędnym punktem końcowym badania była zmiana oceny w skali PANSS w momencie ukończenia badania w porównaniu do oceny w chwili włączenia do badania. Stosowanie produktu leczniczego Kwetaplex XR w dawkach 400 mg na dobę, 600 mg na dobę i 800 mg na dobę skutkowało istotną statystycznie poprawą objawów psychotycznych w porównaniu z placebo. Działanie to było większe w przypadku stosowania dawek 600 mg i 800 mg w porównaniu z grupą otrzymującą 400 mg.

W 6-tygodniowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną, z oceną zamiany produktu leczniczego z tabletki o natychmiastowym uwalnianiu na tabletkę o przedłużonym uwalnianiu, pierwszorzędnym

punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, u których obserwowano brak skuteczności, np. którzy przerwali udział w badaniu z powodu braku skuteczności lub dla których całościowa ocena w skali PANSS zwiększyła się o 20% lub więcej od wizyty randomizacyjnej w porównaniu do którejkolwiek wizyty. U pacjentów, których stan ustabilizowano stosując produkt leczniczy kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach od 400 do 800 mg, skuteczność leczenia była utrzymana po zmianie na równorzędną dawkę dobową produktu leczniczego Kwetaplex XR stosowaną raz na dobę.

W długotrwałym badaniu klinicznym z udziałem ustabilizowanych pacjentów ze schizofrenią pozostających przez 16 tygodni na terapii podtrzymującej produktem leczniczym Kwetaplex XR, ten produkt leczniczy wykazał większą skuteczność w zapobieganiu nawrotom niż placebo. Szacowane ryzyko nawrotu po 6 miesiącach leczenia wynosiło 14,3% w grupie leczonej produktem leczniczym Kwetaplex XR w porównaniu do 68,2% w grupie otrzymującej placebo. Średnia dawka leku stosowana w badaniu wynosiła 669 mg. Podczas leczenia produktem leczniczym Kwetaplex XR przez okres do 9 miesięcy (mediana 7 miesięcy) nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych. Szczególnie podczas długotrwałego stosowania produktu leczniczego Kwetaplex XR nie wzrosła liczba zgłaszanych działań niepożądanych dotyczących zespołu pozapiramidowego i zwiększenia masy ciała.

Zaburzenie afektywne dwubiegunowe

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 łagodzeniu objawów maniakałnych w trzecim i dwunastym tygodniu leczenia. Znaczącą skuteczność produktu leczniczego Kwetaplex XR w porównaniu z placebo wykazano w kolejnym trzytygodniowym badaniu. Kwetaplex XR podawany był 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 litem w leczeniu ostrych, umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakałnych przez 3 i 6 tygodni są ograniczone, jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez pacjentów. Dane z badań klinicznych wykazały, iż w 3. tygodniu występuje efekt addycyjny. Kolejne badanie kliniczne nie wykazało efektu addycyjnego w szóstym tygodniu leczenia.

W badaniu klinicznym, u pacjentów z epizodami depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I lub II, Kwetaplex XR w dawce 300 mg na dobę wykazał większą skuteczność niż placebo w obniżeniu wartości w skali MADRS.

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

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

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przeciwdziałania nawrotom, z oceną kwetiapiny w połączeniu z lekami stabilizującymi nastrój u pacjentów z epizodami maniakałnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, połączenie z kwetiapiną wykazało większą skuteczność niż leki stabilizujące nastrój stosowane w monoterapii w wydłużaniu czasu do nawrotu zmienionego nastroju (maniakałnego, 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 sześciotygodniowym badaniu randomizowanym u dorosłych pacjentów z ostrą manią,

z zastosowaniem litu z kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo z kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, różnica w YMRS wskazuje poprawę o 2.8 punkta w grupie pacjentów z dodatkiem litu w stosunku do grupy stosującej dodatek placebo, a różnica w % respondentów (50% określono jako poprawę od wartości wyjściowych na YMRS) wyniosła 11% (79% w grupie pacjentów stosujących dodatek litu w porównaniu z pacjentami stosującymi dodatek placebo).

W jednym długotrwałym badaniu (do 2 lat stosowania) oceniającym przeciwdziałanie nawrotom u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, kwetiapina wykazała większą skuteczność w porównaniu z placebo w wydłużaniu czasu do nawrotu zmiennego nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego) u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym 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. U pacjentów, u których wystąpiła reakcja na terapię kwetiapiną, porównując dalsze leczenie kwetiapiną do zmiany terapii z kwetiapiny na lit, nie wydaje się by tej zmianie terapii towarzyszyło wydłużenie czasu do nawrotu zmienionego nastroju.

Ciężkie epizody depresyjne w dużej depresji (ang. major depressive disorder, MDD)

Dwa krótkotrwałe (6-tygodniowe) badania obejmowały pacjentów, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź na przynajmniej jeden lek przeciwdepresyjny. Kwetaplex XR w dawkach 150 mg i 300 mg na dobę, podawany jako leczenie wspomagające do stosowanej terapii przeciwdepresyjnej (amitryptylina, bupropion, cytalopram, duloksetyna, escytopram, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina lub wenlafaksyna) wykazał przewagę nad monoterapią lekiem przeciwdepresyjnym w łagodzeniu objawów depresyjnych, ocenioną przez poprawę ogólnych wyników w skali MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) (średnia zmiana w statystyce metodą najmniejszych kwadratów [LS] względem placebo: 2–3,3 punktu).

Nie oceniono długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. Jednakże, u pacjentów dorosłych ustalono długoterminową skuteczność oraz bezpieczeństwo monoterapii (patrz poniżej)..

Opisane poniżej badania prowadzono przy użyciu produktu leczniczego Kwetaplex XR w monoterapii, jednak należy podkreślić, że Kwetaplex XR jest wskazany wyłącznie do stosowania w leczeniu skojarzonym.

W trzech z czterech krótkoterminowych (do 8 tygodni) badań dotyczących stosowania kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z dużą depresją, Kwetaplex XR stosowany w dawkach 50 mg, 150 mg i 300 mg na dobę wykazał lepszą skuteczność niż placebo w łagodzeniu objawów depresyjnych, ocenioną przez obniżenie punktacji ogólnej w skali MADRS (średnia zmiana w statystyce metodą najmniejszych kwadratów [LS] względem placebo 2–4 punktów).

W badaniach dotyczących zapobiegania nawrotom w monoterapii pacjenci z epizodami depresyjnymi ustabilizowani w fazie terapii otwartej produktem leczniczym Kwetaplex XR przez przynajmniej 12 tygodni, zostali losowo przydzieleni do grupy stosującej Kwetaplex XR raz na dobę lub grupy placebo przez okres do 52 tygodni. Średnia dawka produktu leczniczego Kwetaplex XR podczas fazy z randomizacją wynosiła 177 mg na dobę. Częstość nawrotów wynosiła 14,2% w grupie stosującej Kwetaplex XR 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, Kwetaplex XR podawany w zmiennej dawce, w zakresie od 50 mg do 300 mg na dobę wykazał większą skuteczność niż placebo w ograniczaniu objawów depresyjnych, co wykazano przez poprawę ogólnych wyników w skali MADRS (średnia zmiana w statystyce metodą najmniejszych kwadratów [ang. lowest square, LS] względem placebo - 7,54). W tym badaniu pacjenci przydzieleni losowo do grupy aktywnego leczenia otrzymywali Kwetaplex XR 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. Następnie dawka mogła być zwiększana do 300 mg na dobę, zależnie od indywidualnej skuteczności i tolerancji u pacjenta. Średnia dawka dobową

produktu leczniczego Kwetaplex XR wynosiła 160 mg. Tolerancja na produkt leczniczy Kwetaplex XR stosowany raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku, z pominięciem objawów pozapiramidowych (patrz punkt 4.8 i „Bezpieczeństwo kliniczne”), była porównywalna do tej obserwowanej u osób dorosłych (18–65 lat). Odsetek pacjentów randomizowanych powyżej 75 roku życia wynosił 19%.

Bezpieczeństwo stosowania

W krótkotrwałych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych była podobna do częstości w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% w grupie kwetiapiny i 8,0% w grupie placebo; epizody manii w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym: 11,2% w grupie kwetiapiny i 11,4% w grupie placebo). W krótkotrwałych badaniach z grupą kontrolną placebo przeprowadzanych wśród pacjentów z dużą depresją i epizodami depresyjnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego większy odsetek objawów pozapiramidowych był obserwowany u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo wśród pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do 3,8% w grupie placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo dotyczących monoterapii w dużej depresji, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% przy stosowaniu produktu leczniczego Kwetaplex XR i 3,2% w grupie placebo. W krótkotrwałym badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo dotyczącym monoterapii u pacjentów podeszłego wieku z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej produkt leczniczy Kwetaplex XR i 2,3% w grupie z placebo. W przypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, jak i dużej depresji, częstość pojedynczych działań niepożądanych (np. akatyzi, zaburzeń pozapiramidowych, drżeń, dyskinezji, dystonii, niepokoju, mimowolnych skurczów mięśni, nadaktywności psychoruchowej i sztywności mięśni) nie była większa niż 4% w żadnej z badanych grup.

W krótkoterminowych badaniach z grupą kontrolną placebo (trwających od 3 do 8 tygodni) z ustalonymi dawkami (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% u pacjentów leczonych placebo.

Sześciotygodniowe badania z randomizacją z zastosowaniem litu i Kwetaplex XR w odniesieniu do placebo i Kwetaplex XR u dorosłych pacjentów cierpiących na ciężką manię wykazały, iż jednoczesne stosowanie litu i produktu leczniczego Kwetaplex XR prowadziło do zwiększenia liczby działań niepożądanych (63% Kwetaplex XR i lit, 48% Kwetaplex XR i placebo). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wskazały większą częstość występowania objawów pozapiramidowych u pacjentów przyjmujących Kwetaplex XR i lit, 16,8% w porównaniu z pacjentami zażywającymi Kwetaplex XR z placebo, 6,6%. Objawy te to głównie drżenie, raportowane u 15,6% pacjentów stosujących kombinację z litem, a u pacjentów stosujących skojarzenie z placebo 4,9%. Zgłoszenia dotyczące senności notowano częściej wśród pacjentów stosujących Kwetaplex XR z litem (12,7%) w porównaniu z pacjentami zażywającymi Kwetaplex XR z placebo (5,5%). Dodatkowo u większego odsetka pacjentów (8,0%) leczonych z zastosowaniem Kwetaplex XR i litu nastąpiło zwiększenie masy ciała ($\geq 7\%$) na zakończenie badania w odniesieniu do grupy kontrolnej stosującej Kwetaplex XR i placebo (4,7%).

Dłuższe badania kliniczne dotyczące zapobiegania nawrotom miały okres otwarty (trwający od 4 do 36 tygodni), kiedy pacjenci byli leczeni kwetiapiną, następnie okres odstawienia, podczas którego pacjenci byli losowo przydzielani do grupy stosującej kwetiapinę lub grupy placebo. U pacjentów stosujących kwetiapinę średnie zwiększenie masy ciała w okresie otwartym wynosiło 2,56 kg, a do 48

tygodnia okresu randomizacji średnie zwiększenie masy ciała wynosiło 3,22 kg w porównaniu z wyjściowym okresem otwartym. U pacjentów randomizowanych do stosowania placebo średnie zwiększenie masy ciała w okresie otwartym wynosiło 2,39 kg, a przed upływem 48 tygodnia okresu z randomizacją - 0,89 kg w porównaniu z wyjściowym okresem otwartym.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo wśród pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychiatrycznymi w przebiegu chorób otepiennych, częstość działań niepożądanych w postaci zaburzeń krążenia mózgowego na 100 pacjento-lat nie była większa w grupie stosującej kwetiapinę niż w grupie placebo.

We wszystkich krótkoterminowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, częstość występowania przynajmniej raz zmiany liczby neutrofilów $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 1,9% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę w porównaniu do 1,3% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania zmian do $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ była taka sama (0,2%) u pacjentów otrzymujących kwetiapinę w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (z grupą kontrolną placebo, otwartych, z grupą kontrolną przyjmującą inny produkt leczniczy) u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ częstość wystąpienia przynajmniej raz zmiany liczby neutrofilów $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 2,9% a do $< 0,5 \times 10^9/l$ wynosiła 0,21% u pacjentów leczonych kwetiapiną.

Leczenie kwetiapiną było związane z zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy. Częstość występowania zmian TSH wynosiła 3,2% w grupie kwetiapiny w porównaniu z 2,7% w grupie placebo. Częstość występowania odwrotności, potencjalnie istotnego klinicznie przesunięcia zmian T_3 i T_4 jak i TSH w tych badaniach była rzadka, a obserwowane zmiany stężeń hormonów tarczycy nie były związane z klinicznie istotną niedoczynnością tarczycy. Zmniejszenie całkowitego i wolnego T_4 było maksymalne w ciągu pierwszych sześciu tygodni leczenia kwetiapiną, bez dalszego zmniejszania podczas długotrwałego leczenia. W około 2/3 wszystkich przypadkach, przerwanie terapii kwetiapiny było związane z odwrócenia wpływu na całkowity i wolny T_4 , niezależnie od czasu trwania leczenia.

Zaćma (zmętnienie soczewki)

W badaniu klinicznym z oceną ryzyka tworzenia się zaćmy u pacjentów stosujących kwetiapinę (200–800 mg na dobę) względem rysperydonu (2–8 mg) w leczeniu schizofrenii lub zaburzeń schizoafektywnych, odsetek pacjentów ze zwiększeniem zmętnienia soczewki po co najmniej 21 miesiącach ekspozycji był w grupie kwetiapiny nie mniejszy (4%) niż w grupie rysperydonu (10%).

Dzieci i młodzież (10-17 lat)

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny w leczeniu zaburzeń maniakałnych oceniano w 3-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną placebo (n=284 pacjentów z USA, w wieku 10–17 lat). Około 45% populacji pacjentów miało dodatkowo zdiagnozowane ADHD. Ponadto, przeprowadzono 6-tygodniowe badanie z grupą kontrolną placebo dotyczące leczenia schizofrenii (n=222 pacjentów, w wieku 13–17 lat). W obydwu badaniach wykluczono pacjentów ze znanym brakiem reakcji na stosowanie kwetiapiny. Stosowanie kwetiapiny rozpoczęto od 50 mg na dobę i 2. dnia zwiększono do 100 mg na dobę; następnie dawka była zwiększana o 100 mg na dobę, do dawki docelowej (zaburzenia maniakałne – 400–600 mg na dobę; schizofrenia – 400–800 mg na dobę) podawanej w dawkach podzielonych 2 lub 3 razy na dobę.

W badaniach dotyczących zaburzeń maniakałnych, różnica w średniej zmianie w statystyce metodą najmniejszych kwadratów (LS) w odniesieniu do wartości wyjściowej w skali Young Mania Rating Scale (YMRS) (substancja czynna minus placebo) wynosiła -5,31 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 z grupą kontrolną placebo.

W badaniu dotyczącym schizofrenii, różnica średniej zmiany w statystyce metodą najmniejszych kwadratów (LS) w odniesieniu do wartości wyjściowej w skali Positive and Negative Syndrome Scale (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 osiagających odpowiedź, zdefiniowaną jako $\geq 30\%$ obniżenie w odniesieniu do wartości wyjściowych w skali PANSS. Zarówno w zaburzeniach maniakalnych, jak i schizofrenii stosowanie większych dawek skutkowało liczbowo mniejszym odsetkiem odpowiedzi.

W trzecim krótkoterminowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo w monoterapii kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu, nie wykazano skuteczności u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 roku życia) z epizodami depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym.

Brak dostępnych danych dotyczących podtrzymania działania lub zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

Bezpieczeństwo stosowania

W opisanych powyżej krótkotrwałych badaniach klinicznych dotyczących stosowania kwetiapiny z udziałem dzieci i młodzieży, częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 12,9% w ramieniu aktywnym i 5,3% w grupie z placebo w badaniu dotyczącym schizofrenii, 3,6% w ramieniu aktywnym i 1,1% w grupie z placebo w badaniu dotyczącym epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego i 1,1% w ramieniu aktywnym i 0% w grupie z placebo w badaniu dotyczącym epizodów depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym. Częstość objawów zwiększenia masy ciała $\geq 7\%$ w stosunku do masy wyjściowej wynosiła 17% w ramieniu aktywnym i 2,5% w grupie z placebo w badaniu dotyczącym schizofrenii i epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego oraz 13,7% w ramieniu aktywnym i 6,8% w grupie z placebo w badaniu dotyczącym epizodów depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym. Częstość zdarzeń związanych z samobójstwem wynosiła 1,4% w ramieniu aktywnym i 1,3% w grupie z placebo w badaniu dotyczącym schizofrenii, 1,0% w ramieniu aktywnym i 0% w grupie z placebo w badaniu dotyczącym epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego oraz 1,1% w ramieniu aktywnym i 0% w grupie z placebo w badaniu dotyczącym epizodów depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym. Podczas przedłużonego badania obserwacyjnego przeprowadzonego po leczeniu w badaniu dotyczącym depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym, zgłoszono dwa dodatkowe zdarzenia związane z samobójstwem u dwóch pacjentów; jeden z pacjentów stosował kwetiapinę gdy wystąpiło zdarzenie.

Bezpieczeństwo długoterminowe

26-tygodniowe, otwarte, przedłużone fazy badań klinicznych dotyczących stosowania krótkoterminowego (n=380 pacjentów), w których kwetiapina podawana była w zmiennych dawkach w zakresie od 400 do 800 mg na dobę, dostarczyły dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania. U dzieci i młodzieży obserwowano wysokie ciśnienie tętnicze oraz zwiększony apetyt, częściej niż u pacjentów dorosłych donoszono też o objawach pozapiramidowe i zwiększeniu stężenia prolaktyny (patrz punkty 4.4 i 4.8).

W odniesieniu do zwiększenia masy ciała, skorygowany o wartości związane z normalnym rozwojem w dłuższym okresie czasu, wzrost standardowego odchylenia o minimum 0,5 w odniesieniu do wartości wyjściowych według skali BMI był używany jako miara zmian klinicznie istotnych; 18,3% pacjentów stosujących kwetiapinę przez co najmniej 26 tygodni spełniło powyższe kryterium.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana. Maksymalne stężenie kwetiapiny i norkwetiapiny w osoczu jest osiągnięte po około 6 godzinach od przyjęcia kwetiapiny (T_{max}). Maksymalne stężenie molowe aktywnego metabolitu, norkwetiapiny, w stanie stacjonarnym 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. Powierzchnia pola pod krzywą AUC dla kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu podawanej raz na dobę i takiej samej dawki dobowej kwetiapiny fumaranu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (kwetiapina w postaci tabletki o natychmiastowym uwalnianiu) podawanej dwa razy na dobę jest porównywalna, ale maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest o 13% mniejsze w stanie stacjonarnym. Porównując kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu do kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu, pole pod krzywą (AUC) metabolitu – norkwetiapiny jest mniejsze o 18%.

W badaniu z oceną wpływu pokarmu na biodostępność kwetiapiny stwierdzono, że pokarm bogaty w tłuszcze powodował znaczące statystycznie zwiększenie C_{max} i AUC kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu o odpowiednio 50% i 20%. Nie można wykluczyć, że wpływ posiłków wysokotłuszczowych na produkt leczniczy może być większy. Porównując, lekki posiłek nie wywierał znaczącego wpływu na C_{max} lub AUC kwetiapiny. Zaleca się, żeby kwetiapina w postaci o przedłużonym uwalnianiu przyjmowana była raz na dobę bez pokarmu.

Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

Metabolizm

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Substancja macierzysta stanowi mniej niż 5% niezmienionego materiału związanego z lekiem wykrywanego w moczu lub w stolcu, po podaniu kwetiapiny znakowanej promieniotwórczo.

Badania *in vitro* wykazały, że głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest izoenzym CYP 3A4. Norkwetiapina jest formowana i eliminowana głównie przez izoenzym CYP 3A4.

Ustalono, że kwetiapina i poszczególne metabolity (w tym norkwetiapina) są słabymi inhibitorami aktywności *in vitro* ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Zahamowanie *in vitro* cytochromu CYP obserwowane było jedynie w stężeniach około 5 do 50 razy większych niż obserwowane u ludzi w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na dobę. Na podstawie wyników badań *in vitro*, mało prawdopodobne jest, 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 specyficznym badaniu interakcji u pacjentów z zaburzeniami psychotycznymi nie obserwowano zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

Eliminacja

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i norkwetiapiny wynosi odpowiednio około 7 i 12 godzin. Około 73% znakowanego radioaktywnie leku było wydalane w moczu, a 21% w kale. Mniej niż 5% całkowitej radioaktywności pochodziło z niezmienionego leku. Średnia wartość molowa wolnej frakcji kwetiapiny i aktywnego metabolitu norkwetiapiny w osoczu krwi wynosi <5% ilości wydalanej w moczu.

Specjalne grupy pacjentów

Płeć

Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny nie różnią się u mężczyzn i kobiet.

Pacjenci w podeszłym wieku

Średni klirens kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku jest mniejszy o 30% do 50% w porównaniu z obserwowanym u osób dorosłych w wieku od 18 do 65 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m²), jednak poszczególne wartości klirensu mieściły się w zakresie właściwym dla pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów ze stwierdzonym zaburzeniem czynności wątroby (stabilna marskość poalkoholowa). Ponieważ kwetiapina jest głównie metabolizowana w wątrobie, u osób z zaburzeniami czynności wątroby należy się spodziewać zwiększonego stężenia w osoczu. W tej grupie pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne zebrano u 9 dzieci w wieku od 10 do 12 lat oraz u 12 młodych osób, które poddane były terapii stałą dawką 400 mg kwetiapiny stosowanej dwa razy na dobę. W stanie stacjonarnym, zależne od dawki stężenie w osoczu związku macierzystego, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (10–17 lat) było zbliżone do obserwowanego u pacjentów dorosłych, jednakże C_{max} u dzieci obserwowane było na poziomie wyższego końca zakresu obserwowanego u dorosłych. AUC i C_{max} aktywnego metabolitu, norkwetiapiny, były wyższe i wynosiły odpowiednio około 62% i 49% u dzieci (10–12 lat) i około 28% i 14% u młodzieży (13–17 lat), w porównaniu z 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 vivo* i *in vitro* badaniach dotyczących genotoksyczności nie obserwowano działania genotoksycznego. U zwierząt laboratoryjnych przy poziomie ekspozycji mającym znaczenie kliniczne obserwowano poniższe zaburzenia, które dotychczas nie zostały potwierdzone w długotrwałych badaniach klinicznych:

U szczurów obserwowano zmianę pigmentacji tarczycy; u małp *Cynomolgus* hipertrofię komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego, zmniejszenie stężenia T3, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby białych i czerwonych krwinek; u psów zmętnienie rogówki i zaćmę (patrz też punkt 5.1).

W badaniu embriotoksyczności na królikach odnotowano zwiększoną częstotliwość występowania przypadków zgięcia nadgarstka/stawu skokowego u płodów. Ten efekt wystąpił w połączeniu z jawnymi efektami u matki, jak np. zmniejszenie przyrostu masy ciała. Efekty te były widoczne przy ekspozycji matki na dawki podobne lub nieco większe niż maksymalna dawka terapeutyczna u ludzi. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi nie jest znane.

W badaniu wpływu na płodność szczurów zaobserwowano nieznaczne obniżenie płodności samców i zmniejszenie liczby ciąży rzekomej, przedłużający się okres międzyrujowy (*diestrus*), zwiększone odstępy pomiędzy kolejnymi kopulacjami i obniżona liczba ciąży. Zaobserwowane działania związane są z podwyższeniem stężenia prolaktyny i nie mają bezpośredniego przełożenia na ludzi, ze względu na różnice gatunkowe w hormonalnej kontroli rozrodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Hypromeloza 2910

Hypromeloza 2208

Celuloza mikrokrystaliczna

Sodu cytrynian, bezwodny

Magnezu stearynian

Otoczka:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Hypromeloza 2910

Makrogol

Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Produkt pakowany w blistry:

3 lata

Produkt pakowany w pojemnik z HDPE:

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry z Aluminium, blistry PVC/PVDC, pojemniki z HDPE

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aclar/Aluminium lub blistry PVC/PVDC

Biały pojemnik z HDPE o poj. 50 ml lub 75 ml, z zamknięciem z PP zawierającym środek pochłaniający wilgoć.

- Blistry PVC/Aclar/Aluminium lub blistry PVC/PVDC w tekturowym pudełku zawierające 10, 20, 30, 30x1 (blister perforowany z pojedynczymi dawkami), 50, 56 (opakowanie kalendarzowe), 60, 60x1 (blister perforowany z pojedynczymi dawkami), 90 lub 100 tabletek powlekanych.

- pojemnik z HDPE zawierający 60 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.

Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A

05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 22542

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.06.2015

Data przedłużenia pozwolenia: 11.04.2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

05.01.2023