

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vorta, 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 200 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).

Substancja pomocnicza:

Każda tabletkę zawiera 2,39 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletkę powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie schizofrenii.
- Leczenie epizodów maniakalnych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej.
- Leczenie epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Vorta można przyjmować z pokarmem lub bez.

Leczenie schizofrenii:

Produkt leczniczy Vorta 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). W indywidualnych przypadkach, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta, dawka może być zmieniana w zakresie od 150 do 750 mg na dobę.

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

Produkt leczniczy Vorta 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 odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta, dawka może być zmieniana w zakresie od 200 do 800 mg na dobę. Zwykle dawka skuteczna wynosi od 400 do 800 mg na dobę.

Leczenie epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej:

Produkt leczniczy Vorta należy podawać raz na dobę, wieczorem przed położeniem się do łóżka. Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 50 mg kwetiapiny (dzień 1.), 100 mg kwetiapiny (dzień 2.), 200 mg kwetiapiny (dzień 3.) i 300 mg kwetiapiny (dzień 4.). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg.

W badaniach klinicznych, w grupie przyjmującej 600 mg nie zaobserwowano dodatkowych korzyści, w porównaniu z grupą przyjmującą 300 mg (patrz punkt 5.1). U niektórych pacjentów może wystąpić bardziej korzystna odpowiedź kliniczna po zastosowaniu dawki 600 mg. Dawki kwetiapiny większe niż 300 mg powinny być przepisywane przez lekarza doświadczonego w leczeniu choroby dwubiegunowej. Badania kliniczne wykazały, że u niektórych pacjentów, u których wystąpi tolerancja na stosowaną dawkę, należy rozważyć zmniejszenie dawki kwetiapiny do minimalnej wynoszącej 200 mg.

Leczenie epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej powinno być prowadzone przez lekarza doświadczonego w leczeniu choroby dwubiegunowej.

Stosowanie u szczególnych populacji:

Osoby w podeszłym wieku:

Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, produkt leczniczy Vorta należy stosować ostrożnie u pacjentów z tej grupy wiekowej, szczególnie w początkowym okresie podawania. Może być konieczne wolniejsze zwiększanie dawki i podawanie mniejszej dawki dobowej w porównaniu do dawek stosowanych u młodszych pacjentów zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta. Średni klirens kwetiapiny w osoczu u pacjentów w podeszłym wieku był zmniejszony o 30% do 50% w porównaniu do wartości występujących u młodszych pacjentów.

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

Dzieci i młodzież:

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwetiapiny u dzieci i młodzieży. Produkt leczniczy Vorta nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, ze względu na brak danych popierających stosowanie w tej grupie wiekowej. Dostępne dane z badań klinicznych kontrolowanych placebo przedstawione są w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Zaburzenia czynności nerek:

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

Zaburzenia czynności wątroby:

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego produkt leczniczy Vorta należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie podawania. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg na dobę. Dawkę można zwiększać o 25 mg do 50 mg na dobę, aż do osiągnięcia dawki skutecznej, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów układu cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteaz stosowane w leczeniu 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

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

Produkt leczniczy Vorta nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18. roku życia, ze względu na brak danych popierających stosowanie w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne wykazały, że 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, zwiększone stężenie prolaktyn w osoczu i objawy pozapiramidowe) oraz zidentyfikowano jedno działanie niezaobserwowane wcześniej w badaniach u pacjentów dorosłych (zwiększone ciśnienie krwi). U dzieci i młodzieży wykryto również zmiany w testach czynności gruczołu tarczowego.

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

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych wśród dzieci i młodzieży podawaniu kwetiapiny towarzyszyła zwiększona częstość objawów pozapiramidowych w porównaniu z placebo u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego:

Depresja w przebiegu choroby dwubiegunowej jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej klinicznie remisji. Poprawa może nie wystąpić przez kilka pierwszych lub więcej tygodni leczenia, w związku z tym pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw zwiększa się we wczesnej fazie poprawy stanu klinicznego. W badaniach klinicznych u pacjentów z ciężką depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych, dorosłych pacjentów, poniżej 25 lat, którzy byli leczeni kwetiapiną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 3,0% vs 0%).

Dodatkowo, lekarz powinien rozważyć potencjalne ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym przerwaniu leczenia, z powodu rozpoznanych czynników ryzyka związanych z samą chorobą.

Senność:

Stosowanie kwetiapiny jest związane z występowaniem senności i związanych z nią objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych u pacjentów z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt lekarskich przez minimum 2 tygodnie od pojawienia się senności lub do czasu poprawy objawów i konieczne może być rozważenie przerwania leczenia.

Choroby układu sercowo-naczyniowego:

Produkt leczniczy Vorta należy ostrożnie stosować u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu, a także w przypadku innych chorób predysponujących do niskiego ciśnienia tętniczego. Kwetiapina może powodować niedociśnienie ortostatyczne, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki, dlatego należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wolniejsze zwiększanie dawki.

Napady padaczki:

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

Objawy pozapiramidowe:

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych (ang. EPS - *Extrapyramidal Syndrome*) w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych z powodu ciężkich epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

Dyskinezy późne:

W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych dyskinez późnych, należy rozważyć zmniejszenie dawki leku lub przerwanie stosowania produktu leczniczego Vorta. Objawy podmiotowe późnych dyskinez mogą ulec nasileniu lub dopiero mogą pojawić się po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Złośliwy zespół neuroleptyczny:

Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego jest związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, 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 leczenie produktem leczniczym Vorta i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia:

Niezbyt często w badaniach klinicznych obserwowano 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 od dawki. Po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazano, że po przerwaniu terapii kwetiapiną leukopenia i/lub neutropenia ustępowały. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka neutropenii są mała liczba leukocytów przed rozpoczęciem leczenia oraz wywołana przez leki neutropenia w wywiadzie. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Vorta, jeśli liczba neutrofilów wynosi $< 1 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjenta w celu wykrycia wczesnych objawów infekcji i kontrolować ilość neutrofilów (aż ich liczba przekroczy $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

Interakcje:

Patrz także punkt 4.5.

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

Hiperglikemia:

Podczas leczenia kwetiapiną dochodziło do hiperglikemii lub zaostrzenia objawów stwierdzonej wcześniej cukrzycy. Zaleca się monitorowanie stanu klinicznego pacjentów z cukrzycą i z czynnikami predysponującymi do wystąpienia cukrzycy (patrz punkt 4.8).

Lipidy:

W przeprowadzonych badaniach klinicznych z kwetiapiną obserwowano zwiększenie stężenia trójglicerydów oraz cholesterolu całkowitego i LDL, a zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL (patrz punkt 4.8). W razie zwiększenia stężenia lipidów należy postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną.

Ryzyko zaburzeń metabolicznych:

W badaniach klinicznych obserwowano zmiany masy ciała, zmiany stężenia glukozy (patrz hiperglikemia) i lipidów we krwi. W razie zwiększenia ryzyka zaburzeń metabolicznych należy postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną (patrz punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QT:

Dane z badań klinicznych i ze stosowania kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie potwierdziły związku kwetiapiny z przetrwałym wydłużeniem odstępu QT. Jednak, w badaniach po wprowadzeniu produktu do obrotu obserwowano wydłużenie odstępu QT podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) i po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie jednak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana 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).

Objawy odstawienia:

Po nagłym przerwaniu leczenia kwetiapiną opisywano ostre objawy odstawienia, takie jak bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunkę, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Dlatego 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:

Produkt leczniczy Vorta nie jest zatwierdzony do leczenia pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych.

W randomizowanych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo u pacjentów z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby otępiennej, po zastosowaniu niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka działań niepożądanych dotyczących układu naczyniowego mózgu. Mechanizm takiego działania nie jest znany. Nie można wykluczyć większego ryzyka dla innych leków przeciwpsychotycznych i w innych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Vorta u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

Metaanaliza 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. Jednak w dwóch 10-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzonych w takiej samej grupie pacjentów (n=710, średnia wieku 83 lata, grupa wiekowa 56-99 lat) śmiertelność w grupie leczonej kwetiapiną wynosiła 5,5% i 3,2% w grupie otrzymującej placebo. Przyczyny śmierci pacjentów w trakcie badań klinicznych były różne, zgodnie z oczekiwaniami dla tej populacji. Na podstawie tych danych nie można ustalić związku przyczynowego pomiędzy zgonami pacjentów w podeszłym wieku z chorobą otępienną, a stosowaniem kwetiapiny.

Dysfagia:

Podczas stosowania kwetiapiny obserwowano zaburzenia połykania (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność stosując kwetiapinę u pacjentów z ryzykiem zachyłstowego zapalenia płuc.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE):

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych odnotowano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE). Ponieważ u pacjentów stosujących leki przeciwpsychotyczne często występują czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE przed i podczas terapii produktem leczniczym Vorta oraz podjąć działania zapobiegające wystąpieniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Dodatkowe informacje:

Dane dotyczące stosowania kwetiapiny jednocześnie z walproinianem sodu lub litem w leczeniu epizodów maniакаlnych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim są ograniczone. Jednak terapia skojarzona była dobrze tolerowana (patrz punkt 4.8 i 5.1). Dane wykazały działanie addytywne w 3. tygodniu.

Produkt leczniczy Vorta zawiera laktozę jednowodną. U pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy – galaktozy, nie należy stosować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Kwetiapina wpływa na czynność ośrodkowego układu nerwowego. Dlatego należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Vorta jednocześnie z innymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy i z alkoholem.

Głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest P450 (CYP) 3A4. W badaniach interakcji, przeprowadzonych 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 stosowania kwetiapiny jednocześnie z sokiem grejpfrutowym.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dawek wielokrotnych, prowadzonych w celu ustalenia 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 jako AUC) średnio do 13% ekspozycji występującej po podaniu samej kwetiapiny; u niektórych pacjentów obserwowano jeszcze silniejsze działanie. W wyniku tej interakcji stężenie kwetiapiny w osoczu może być mniejsze, co może wpływać na skuteczność produktu leczniczego Vorta. Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (innego leku indukującego enzymy mikrosomalne) powodowało istotne zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 450%. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe stosowanie produktu leczniczego Vorta można rozpocząć, jeśli w opinii lekarza korzyść z zastosowania produktu leczniczego Vorta przewyższa ryzyko wynikające z przerwania stosowania leku indukującego enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby jakiegokolwiek zmiany stosowania leku indukującego enzymy wątrobowe były stopniowe, a jeśli zachodzi taka potrzeba, był on zastąpiony innym lekiem nie wpływającym na enzymy wątrobowe (np. walproinianem sodu) (patrz punkt 4.4).

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

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 zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną.

Farmakokinetyka litu nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną.

W przypadku jednoczesnego stosowania walproinianu sodu i kwetiapiny farmakokinetyka nie zmienia się w stopniu klinicznie istotnym.

Nie prowadzono 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 odstęp QT.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwetiapiny u kobiet w ciąży. Dotychczas w badaniach na zwierzętach, nie wykazano szkodliwego wpływu, jednak nie badano możliwego wpływu na oko płodu. Produkt leczniczy Vorta można stosować w okresie ciąży tylko wówczas, gdy korzyści dla matki są większe niż potencjalne ryzyko dla płodu.

Noworodki narażone na działanie leków antypsychotycznych (w tym produktu Vorta) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym zaburzenia pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienia, które mogą zmieniać się w zależności od ciężkości przebiegu oraz czasu trwania porodu, który ma nastąpić. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane.

Nie wiadomo, w jakim stopniu kwetiapina przenika do mleka kobiecego. Kobietom karmiącym piersią należy zatem doradzać, żeby unikały karmienia piersią podczas stosowania produktu leczniczego Vorta.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Produkt leczniczy Vorta znacznie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Kwetiapina wywiera wpływ na czynność 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 produkt leczniczy.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia kwetiapiną to senność, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, łagodne osłabienie, zaparcia, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne i objawy niestrawności.

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, w trakcie leczenia kwetiapiną mogą wystąpić zwiększenie masy ciała, omdlenia, złośliwy zespół neuroleptyczny, leukopenia, neutropenia, obrzęki obwodowe.

Częstości występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem kwetiapiną podano w formie tabeli, zgodnie z zaleceniami CIOMS III Working Group; 1995.

	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do < 1/10)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do < 1/100)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do < 1/1000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		leukopenia ¹	eozynofilia	małopłytkowość		neutropenia ¹ żylna choroba zakrzepowo-

Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość		reakcje anafilaktyczne ⁶	zatorowa
Zaburzenia endokrynologiczne		hiperprolaktynemia ¹⁶				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększone łaknienie			cukrzyca ^{1,5,6}	
Zaburzenia psychiczne		przykre sny i koszmary senne				
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy ^{4,17}	omdlenia ^{4,17}	napady padaczki ¹			
	senność ^{2,17}	objawy pozapiramidowe ^{1,13}	zespół niespokojnych nóg			
	bóle głowy		dyzartria			
			późne dyskinezy ^{1,6}			
Zaburzenia serca		tachykardia ⁴				
Zaburzenia oka		niewyraźne widzenie				
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie ortostaticzne ^{4,17}				
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		zapalenie błony śluzowej nosa				
Zaburzenia żołądka i jelit	suchość w jamie ustnej	zaparcia	dysfagia ⁸			
		niestrawność		żółtaczką ⁶	zapalenie wątroby ⁶	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					obrzęk naczynioruchowy ⁶	
					zespół Stevensa-Johnsona ⁶	
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy						noworodkowy zespół

wy

odsta-
wienny
(patrz
punkt
4.6)

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	objawy odstawiennia ^{1,10}	łagodne osłabienie obrzęki obwodowe		mlekokot złośliwy zespół neuroleptyczny ¹
Badania diagnostyczne	zwiększenie stężenia trójglicerydów w surowicy ¹¹	drażliwość zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) ³	zwiększenie aktywności gammaglutamylo-transferazy (GGTP) ³	zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej ¹⁵
	zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL) ¹²	zmniejszenie liczby neutrofilów	zmniejszenie liczby płytek krwi ¹⁴	
	zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu ¹⁸	zwiększenie stężenia glukozy we krwi aż do hiperglikemii ⁷	wydłużenie odstępu QT ^{1,13,19}	
	zwiększenie masy ciała ⁹			

⁽¹⁾ Patrz punkt 4.4.

⁽²⁾ Senność może wystąpić zwykle podczas pierwszych dwóch tygodni od rozpoczęcia zażywania leku i zazwyczaj ustępuje w trakcie dalszego stosowania produktu leczniczego Vorta.

⁽³⁾ Obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) oraz gammaglutamylotransferazy (GGTP) u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Zwiększenie to zwykle ustępowało w trakcie dalszego leczenia kwetiapiną.

⁽⁴⁾ Kwetiapina, podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne blokujące receptory α_1 adrenergiczne, może często powodować niedociśnienie ortostatyczne związane z zawrotami głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów z omdleniami, szczególnie podczas początkowego okresu zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).

⁽⁵⁾ W bardzo rzadkich przypadkach dochodziło do nasilenia objawów stwierdzonej wcześniej cukrzycy.

⁽⁶⁾ Dane dotyczące częstości działań niepożądanych pochodzą tylko z badań po wprowadzeniu produktu do obrotu.

⁽⁷⁾ 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.

⁽⁸⁾ Zwiększenie częstości występowania trudności w polykaniu po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.

⁽⁹⁾ Wzrost masy ciała o $> 7\%$ w porównaniu do wartości wyjściowych. Występuje głównie w pierwszych tygodniach leczenia.

⁽¹⁰⁾ 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 zmniejszała się znacząco po tygodniu od przerwania leczenia.

⁽¹¹⁾ Stężenie trójglicerydów ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacjenci < 18 lat) przynajmniej w jednym badaniu.

⁽¹²⁾ Stężenie cholesterolu ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pacjenci < 18 lat) przynajmniej w jednym badaniu. Wzrost stężenia cholesterolu LDL o ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) obserwowany był bardzo często. Średnia zmiana stężenia u pacjentów, u których obserwowano ten wzrost, wynosiła 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).

⁽¹³⁾ Patrz tekst poniżej.

⁽¹⁴⁾ Liczba płytek $\leq 100 \times 10^9/l$ przynajmniej w jednym badaniu.

⁽¹⁵⁾ Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej raportowane w badaniach klinicznych niezwiązane z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.

⁽¹⁶⁾ 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 każdym badaniu.

⁽¹⁷⁾ Może powodować upadki.

⁽¹⁸⁾ Stężenie frakcji HDL cholesterolu: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) u mężczyzn; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) u kobiet w każdym badaniu.

⁽¹⁹⁾ Liczba pacjentów, u których wystąpiło przesunięcie odstępu QT z < 450 ms do ≥ 450 ms o ≥ 30 ms. W badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny i kontrolowanych placebo średnia zmiana i liczba pacjentów, u których wystąpiło istotne statystycznie przesunięcie były podobne pomiędzy grupą otrzymującą kwetiapinę, a grupą otrzymującą placebo.

Podczas stosowania leków neuroleptycznych obserwowano przypadki wydłużenia odstępu QT, przedsionkowych zaburzeń rytmu, nagłych niespodziewanych zgonów, zatrzymania akcji serca, częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*. Uważa się, że są one charakterystyczne dla tej grupy leków.

W krótkotrwałych badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny i kontrolowanych placebo, u pacjentów ze schizofrenią lub epizodem maniakalnym w przebiegu choroby dwubiegunowej łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych była zbliżona do placebo (schizofrenia: 7,8% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 8,0% w grupie przyjmującej placebo; epizod maniakalny w przebiegu choroby dwubiegunowej: 11,2% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 11,4% w grupie przyjmującej placebo). W krótkotrwałych badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny i kontrolowanych placebo, u pacjentów z epizodem depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie otrzymującej kwetiapinę wynosiła 8,9% w porównaniu do 3,8% dla placebo, jednak częstość poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzi, zespołu pozapiramidowego, drzeń, dyskinez, dystonii, niepokoju, samowolnych skurczów mięśni, nadaktywności psychomotorycznej i sztywności mięśni) była ogólnie nieduża i nie przekraczała 4% w żadnej z badanych grup.

Leczenie kwetiapiną było związane z niewielkim, zależnym od dawki, zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy we krwi, szczególnie T_4 i fT_4 (całkowitej i wolnej tyroksyny). Maksymalne zmniejszenie obserwowano w pierwszych 2-4 tygodniach leczenia kwetiapiną i nie odnotowano dalszego zmniejszania podczas długotrwałego leczenia. Prawie we wszystkich przypadkach przerwanie leczenia kwetiapiną powodowało powrót stężenia całkowitego i wolnego T_4 do wartości prawidłowych, niezależnie od czasu trwania leczenia. Niewielkie zmniejszenie stężenia hormonów

tarczycy T₃ i rT₃ (całkowitej i odwróconej trójiodotyroniny) obserwowano tylko po stosowaniu dużych dawek kwetiapiny. Nie obserwowano zmian stężenia TBG ani zwiększenia stężenia TSH. Nie obserwowano również objawów klinicznych niedoczynności tarczycy.

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

U dzieci i młodzieży należy rozważyć te same działania opisane powyżej u pacjentów dorosłych. Poniżej przedstawiono podsumowanie działań niepożądanych, które u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) obserwowano ze zwiększoną częstotliwością niż u pacjentów dorosłych lub które nie zostały zidentyfikowane w przypadku osób dorosłych.

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000).

	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Nieznan a
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zwiększone łaknienie				
Badania diagnostyczne		zwiększone stężenia prolaktyn ¹				
		zwiększone ciśnienie krwi ²				
Zaburzenia układu nerwowego		objawy pozapiramidowe ³				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			drażliwość ⁴			

⁽¹⁾ Stężenie prolaktyn (pacjenci < 18 lat): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) u chłopców; > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) u dziewcząt w dowolnym czasie. U mniej niż 1% pacjentów występował wzrost stężenia prolaktyn > 100 µg/l.

⁽²⁾ W oparciu o przesunięcia powyższych klinicznie znaczących wartości progowych (zaczepnięte z kryteriów stosowanych przez Narodowy Instytut Zdrowia) lub wzrosty > 20 mmHg dla skurczowego lub > 10 mmHg dla rozkurczowego ciśnienia krwi w dowolnym momencie w czasie trwania 2 badań klinicznych (3-6 tygodni) kontrolowanych placebo przeprowadzonych wśród dzieci i młodzieży.

⁽³⁾ Patrz punkt 5.1.

⁽⁴⁾ Uwaga: częstość występowania jest zgodna z obserwowaną u pacjentów dorosłych, ale drażliwość może być związana z innymi implikacjami klinicznymi występującymi u dzieci i młodzieży w porównaniu z pacjentami dorosłymi.

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono przypadek zgonu po ostrym przedawkowaniu kwetiapiny w dawce 13,6 grama w badaniu klinicznym, jak również po dopuszczeniu produktu do obrotu, po przyjęciu dawki 6 gramów samej kwetiapiny. Zgłoszono także przypadek przeżycia po ostrym przedawkowaniu kwetiapiny w dawce 30 gramów. Po dopuszczeniu produktu do obrotu bardzo rzadko otrzymywano zgłoszenia o przedawkowaniu samej kwetiapiny, które powodowało zgon, śpiączkę lub wydłużenie odstępu QT.

Na ogół objawy przedmiotowe i podmiotowe były takie same, jak te wynikające z nasilenia znanych działań farmakologicznych kwetiapiny, to jest senność i uspokojenie, tachykardia i niedociśnienie.

U pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie istnieje większe ryzyko wystąpienia bardziej nasilonych objawów przedawkowania (patrz punkt 4.4).

Nie istnieje specyficzna odtrutka dla kwetiapiny. W razie ciężkiego zatrucia, należy uwzględnić możliwość zażycia kilku leków. Pacjent powinien być leczony w oddziale intensywnej opieki medycznej. Zaleca się uzyskanie i utrzymywanie drożności dróg oddechowych, aby zapewnić odpowiednie natlenowanie i wentylację. Należy monitorować i podtrzymywać czynność układu sercowo-naczyniowego. Nie badano stosowania środków zmniejszających wchłanianie w razie przedawkowania, w ciężkich zatruciach wskazane może być płukanie żołądka (jeżeli pacjent jest nieprzytomny to po zaintubowaniu). Należy również rozważyć podanie węgla aktywowanego jednocześnie ze środkiem przeczyszczającym.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpyschotycznym. Kwetiapina i jej aktywny metabolit N-dealkilowana kwetiapina (norkwetiapina) w osoczu ludzkim działają na wiele receptorów neuroprzekaźnikowych. Kwetiapina i N-dealkilowana kwetiapina (norkwetiapina) wykazują powinowactwo do receptorów serotoninowych (5HT₂) i receptorów dopaminowych D₁ i D₂ w mózgu. Uważa się, że za przeciwpyschotyczne działania kliniczne i małą częstość pozapiramidowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny w porównaniu do typowych leków przeciwpyschotycznych, odpowiada antagonizm wobec receptorów 5HT₂ i D₂ oraz bardziej wybiórcze działanie na receptory 5HT₂ niż D₂. Dodatkowo N-dealkilowana kwetiapina (norkwetiapina) wykazuje duże powinowactwo do czynnika transportującego noradrenalinę (NET). Kwetiapina i N-dealkilowana kwetiapina (norkwetiapina) wykazują również duże powinowactwo do receptorów histaminowych i α₁-adrenergicznych oraz mniejsze powinowactwo do receptorów α₂-adrenergicznych i serotoninowych 5HT_{1A}. Powinowactwo kwetiapiny do muskarynowych receptorów cholinergicznym lub receptorów benzodiazepinowych jest nieznaczne.

Działanie farmakodynamiczne

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

Z badań przedklinicznych, w których oceniano ryzyko wywołania objawów pozapiramidowych wynika, że kwetiapina w przeciwieństwie do standardowych leków przeciwpyschotycznych ma właściwości atypowe. Podczas długotrwałego stosowania kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów D₂. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie katalепtyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D₂. Podczas długotrwałego stosowania kwetiapina wybiórczo hamuje przewodnictwo w neuronach układu limbicznego wywołując blokadę depolaryzacyjną szlaku mezolimbicznego nie wpływając na zawierające dopaminę neurony układu nigrostriatalnego. Ponadto zarówno po ostrym i długotrwałym podawaniu kwetiapina w minimalnym stopniu wywołuje objawy

dystonii u małp rodzaju *Cebus* uwrażliwionych na działanie neuroleptyków podawaniem haloperydolu (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

Wyniki trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią, z zastosowaniem różnych dawek kwetiapiny, nie wykazały różnicy między grupą kwetiapiny a grupą placebo pod względem częstości wywoływania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznycy. Badanie kliniczne kontrolowane placebo oceniające zastosowanie stałych dawek kwetiapiny w zakresie od 75 do 750 mg na dobę nie wykazało zwiększenia częstości występowania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznycy.

Wyniki czterech badań klinicznych kontrolowanych placebo, w których oceniano dawki kwetiapiny do 800 mg na dobę w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, przy czym w dwóch badaniach stosowano kwetiapinę 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 antycholinergicznycy.

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą starczą częstość występowania działań niepożądanych ze strony układu naczyniowego mózgu liczona na 100 pacjento-lat nie była większa w grupie pacjentów leczonych kwetiapiną niż w grupie otrzymującej placebo.

W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano kwetiapinę w monoterapii w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych, wykazała ona większą skuteczność niż placebo w zmniejszaniu objawów maniakalnych w trzecim i dwunastym tygodniu leczenia. Brak wyników badań długoterminowych wskazujących na skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych lub depresji. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny z walproinianem sodu lub litem w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych w trzecim i szóstym tygodniu są ograniczone, jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez pacjentów. W trzecim tygodniu stosowania tego typu leczenia występował efekt addytywny. Inne badanie kliniczne nie wykazało efektu addytywnego w szóstym tygodniu leczenia.

Mediana dawki kwetiapiny w ostatnim tygodniu leczenia u pacjentów dobrze odpowiadających na leczenie wynosiła 600 mg na dobę, a u około 85% pacjentów była w zakresie 400 do 800 mg/dobę.

W czterech badaniach klinicznych, które trwały 8 tygodni, u pacjentów z epizodami depresji o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, w przebiegu choroby dwubiegunowej typu I i II, stosowanie kwetiapiny w dawce 300 mg i 600 mg, było znacząco skuteczniejsze niż placebo w odniesieniu do odpowiednich wartości: średnia poprawa według skali MADRS i odpowiedź zdefiniowana jako przynajmniej 50% poprawa całkowitego wyniku według skali MADRS w porównaniu do wartości wyjściowych. Nie stwierdzono różnicy w wielkości odpowiedzi pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących kwetiapinę w dawce 300 mg i 600 mg.

W przedłużonej obserwacji dwóch powyższych badań wykazano, że długotrwałe leczenie pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na stosowanie kwetiapiny w dawce 300 mg i 600 mg było skuteczne w porównaniu do 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, wykazano, że połączenie kwetiapiny i leku stabilizującego nastrój jest bardziej skuteczne w porównaniu ze stosowaniem leku stabilizującego nastrój w monoterapii, pod względem wydłużenia 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 z litem lub walproinianem.

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. Popierają to także dane z badań z użyciem emisyjnej tomografii komputerowej (PET), które wykazały obecność połączeń z receptorami 5HT₂ i D₂ do 12 godzin po podaniu kwetiapiny. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa dawek większych niż 800 mg/dobę.

Długookresowa skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu schizofrenii nie została sprawdzona w badaniach klinicznych z zastosowaniem ślepej próby. 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 wskazuje na skuteczność leczenia długotrwałego.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$, częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby neutrofilii $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 1,72% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę i 0,73% u pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z kontrolą innego leku, u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$) częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby neutrofilii $< 0,5 \times 10^9/l$ wynosiła 0,21% u pacjentów leczonych kwetiapiną i 0% u pacjentów otrzymujących placebo, natomiast częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby neutrofilii między $\geq 0,5$ i $< 1,0 \times 10^9/l$ wynosiła 0,75% u pacjentów leczonych kwetiapiną i 0,11% u pacjentów otrzymujących placebo.

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

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

W badaniu dotyczącym zaburzeń maniakałnych, różnica w średniej zmianie LS w odniesieniu do wartości wyjściowych w skali YMRS (substancja czynna minus placebo) wynosiła -5,21 dla kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę i -6,56 dla kwetiapiny w dawce 600 mg na dobę. Odsetek odpowiedzi (poprawa według skali YMRS $\geq 50\%$) wynosił 64% w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 400 mg na dobę, 58% w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 600 mg na dobę i 37% w grupie kontrolowanej placebo.

W badaniu dotyczącym schizofrenii, różnica w średniej zmianie LS, w odniesieniu do wartości wyjściowych w skali PANSS (substancja czynna minus placebo) wynosiła -8,16 dla kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę i -9,29 dla kwetiapiny w dawce 800 mg na dobę. Ani niskie (400 mg na dobę), ani wysokie (800 mg na dobę) dawki kwetiapiny nie wykazały lepszej skuteczności niż placebo pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź, zdefiniowanych przez $\geq 30\%$ redukcję w odniesieniu do wartości wyjściowych w skali PANSS. Zarówno w zaburzeniach maniakałnych, jak i schizofrenii, stosowanie wyższych dawek skutkowało liczbowo mniejszym odsetkiem odpowiedzi.

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

26-tygodniowe, otwarte, przedłużone fazy badań klinicznych dotyczących zaostrzeń (n = 380 pacjentów), w których kwetiapina podawana była w zmiennych dawkach w zakresie od 400-800 mg na dobę, dostarczyły dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania. U dzieci i młodzieży obserwowano wysokie ciśnienie tętnicze, zwiększony apetyt, objawy pozapiramidowe oraz wzrost stężeń prolaktyn w osoczu częściej niż u pacjentów dorosłych (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Objawy pozapiramidowe

W krótkotrwałym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo dotyczącym stosowania kwetiapiny w monoterapii u młodych pacjentów (w wieku 13-17 lat) ze schizofrenią, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 12,9% w grupie stosującej kwetiapinę i 5,3% w grupie placebo, jednak częstość występowania pojedynczych działań niepożądanych (np. akatyzja, drżenia, zaburzenia pozapiramidowe, hipokinezja, niepokój, nadaktywność psychoruchowa, sztywność mięśni, dyskinezja) nie przekroczyła 4,1% w żadnej z badanych grup. W krótkotrwałym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo dotyczącym stosowania kwetiapiny w monoterapii u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) z epizodami maniakalnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 3,6% w grupie stosującej kwetiapinę i 1,1% w grupie placebo. W długotrwałym otwartym badaniu dotyczącym stosowania kwetiapiny w schizofrenii i epizodach maniakalnych w przebiegu choroby dwubiegunowej, skumulowana częstość występowania wymagających leczenia objawów pozapiramidowych wynosiła 10%.

Zwiększenie masy ciała

W krótkotrwałych badaniach klinicznych dotyczących stosowania kwetiapiny u pacjentów pediatrycznych (10-17 lat), u 17% pacjentów stosujących kwetiapinę i 2,5% pacjentów przyjmujących placebo wystąpił $\geq 7\%$ wzrost 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% pacjentów stosujących kwetiapinę przez co najmniej 26 tygodni spełniło powyższe kryteria.

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących stosowania kwetiapiny u pacjentów pediatrycznych w wieku poniżej 18 lat ze schizofrenią, częstość zdarzeń związanych z próbami samobójczymi wynosiła 1,4% (2/147) w grupie otrzymującej kwetiapinę i 1,3% (1/75) w grupie placebo. W krótkotrwałych badaniach kontrolowanych placebo dotyczących stosowania kwetiapiny u pacjentów pediatrycznych w wieku poniżej 18 lat z epizodami maniakalnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej, odsetek zdarzeń związanych z próbami samobójczymi wynosił 1,0% (2/193) w grupie otrzymującej kwetiapinę i 0% (0/90) w grupie placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana i metabolizowana w znacznym stopniu. Przyjmowanie z pożywieniem nie ma znaczącego wpływu na biodostępność kwetiapiny. Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza. Maksymalne stężenie molowe N-dealkilowanej kwetiapiny (norkwetiapiny) w stanie stacjonarnym wynosi około 35% wartości uzyskiwanych dla kwetiapiny. Okres półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i N-dealkilowanej kwetiapiny (norkwetiapiny) wynosi odpowiednio około 7 i 12 godzin.

Farmakokinetyka kwetiapiny i N-dealkilowanej kwetiapiny (norkwetiapiny) jest liniowa i zależna od dawki. Farmakokinetyka kwetiapiny nie różni się u mężczyzn i kobiet.

Średni klirens kwetiapiny u osób w podeszłym wieku jest zmniejszony o około 30 do 50% w porównaniu z osobami dorosłymi w wieku od 18 do 65 lat.

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), jednak poszczególne wartości klirensu mieściły się w zakresie właściwym dla pacjentów z prawidłową

czynnością nerek. Mniej niż 5% niezmienionej kwetiapiny i jej czynnego metabolitu N-dealkilowanej kwetiapiny (norkwetiapiny), jest wydalane z moczem.

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. Około 73% znakowanego radioaktywnie leku wydalane jest w moczu, a 21% w kale. Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów z niewydolnością wątroby (stabilna marskość poalkoholowa). Ponieważ kwetiapina jest głównie metabolizowana w wątrobie, u osób z zaburzeniami czynności wątroby zwiększone stężenie w osoczu jest spodziewane. W tej grupie pacjentów może być konieczna zmiana dawki (patrz punkt 4.2).

Badania *in vitro* wykazały, że głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest izoenzym CYP 3A4. N-dealkilowana kwetiapina (norkwetiapina) jest formowana i eliminowana głównie przez CYP 3A4.

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

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

Dane farmakokinetyczne zostały zebrane u 9 dzieci w wieku od 10 do 12 lat oraz u 12 młodych osób, które poddane były stabilnej terapii 400 mg kwetiapiny stosowanymi dwa razy na dobę. W stanie stacjonarnym, unormowane zależne od dawki stężenie w osoczu związku macierzystego, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (10-17 lat) było zbliżone do obserwowanego u pacjentów dorosłych, jednak C_{max} u dzieci obserwowany był 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 odpowiednio około 28% i 14% u młodzieży (13-17 lat) w porównaniu z dorosłymi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro* badaniach nie obserwowano genotoksycznego działania kwetiapiny. U zwierząt laboratoryjnych po dawkach mogących mieć znaczenie kliniczne obserwowano 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 T_3 , zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie ilości białych i czerwonych krwinek, a u psów zmętnienie rogówki i zaćmę.

Dane te należy wziąć pod uwagę rozważając korzyści i ryzyko leczenia dla pacjenta.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Powidon K30 (E1201)

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ C)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian (E572)

Otoczka:

Hypromeloza (E464)
Laktoza jednowodna
Makrogol 3350
Triacetyna
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Matowe blistry PCV/Aluminium po 10 tabletek umieszczone w tekturowym pudełku.

Dostępne opakowania:

Opakowanie zawiera 60 lub 90 tabletek powlekanych po 200 mg.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16638

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

01.04.2010

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

05.03.2012