

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ketilept 25 mg, tabletki powlekane: każda tabletkę zawiera 25 mg kwetiapiny (w postaci 28,78 mg hemifumaranu kwetiapiny)

Ketilept 100 mg, tabletki powlekane: każda tabletkę zawiera 100 mg kwetiapiny (w postaci 115,13 mg hemifumaranu kwetiapiny)

Ketilept 200 mg, tabletki powlekane: każda tabletkę zawiera 200 mg kwetiapiny (w postaci 230,26 mg hemifumaranu kwetiapiny)

Ketilept 300 mg, tabletki powlekane: każda tabletkę zawiera 300 mg kwetiapiny (w postaci 345,4 mg hemifumaranu kwetiapiny)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletkę powlekana Ketilept 25 mg zawiera 4 mg laktozy jednowodnej

Każda tabletkę powlekana Ketilept 100 mg zawiera 16 mg laktozy jednowodnej

Każda tabletkę powlekana Ketilept 200 mg zawiera 32 mg laktozy jednowodnej

Każda tabletkę powlekana Ketilept 300 mg zawiera 48 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Ketilept 25 mg, tabletki powlekane: białe lub białawe, bezwonne lub prawie bezwonne, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z wygrawerowanym napisem „201” po jednej stronie i stylizowaną literą „E” po drugiej stronie.

Ketilept 100 mg, tabletki powlekane: białe lub białawe, bezwonne lub prawie bezwonne, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z wygrawerowanym napisem „E202” po jednej stronie.

Ketilept 200 mg, tabletki powlekane: różowe, bezwonne lub prawie bezwonne, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z wygrawerowanym napisem „E204” po jednej stronie.

Ketilept 300 mg, tabletki powlekane: białe lub białawe, bezwonne lub prawie bezwonne, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z wygrawerowanym napisem „E205” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ketilept jest wskazany:

- w leczeniu schizofrenii
- w leczeniu zaburzeń dwubiegunowych:
 - w leczeniu epizodów maniakalnych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu w przebiegu

- choroby dwubiegunowej
- w leczeniu epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej
 - w zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych i depresji u pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi, którzy odpowiadali na leczenie kwetiapiną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dla każdego wskazania schemat dawkowania jest inny. Należy dopilnować, aby pacjenci otrzymali dokładne informacje dotyczące dawkowania odpowiedniego dla ich choroby.

Dawkowanie

Dorośli

Leczenie schizofrenii

Ketilept powinien być podawany dwa razy dziennie.

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.).

Począwszy od dnia 4. skuteczna dawka leku Ketilept wynosi zwykle 300 mg do 450 mg na dobę.

W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta, dawkę można modyfikować w zakresie od 150 do 750 mg na dobę.

Leczenie epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego przebiegu choroby dwubiegunowej

Ketilept powinien być podawany dwa razy dziennie. 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.). Można dalej zwiększać dawkę do osiągnięcia dawki 800 mg na dobę w 6. dniu leczenia, przy czym zwiększać dawkę należy o nie więcej niż o 200 mg na dobę. Dawkę można modyfikować w zakresie od 200 do 800 mg na dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta. Zalecana, skuteczna dawka mieści się zazwyczaj w przedziale między 400 a 800 mg na dobę.

Leczenie epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej

Ketilept należy podawać jeden raz dziennie przed snem.

Całkowita dawka dobową na pierwsze cztery dni terapii wynosi odpowiednio: 50 mg (1 dzień), 100 mg (dzień 2), 200 mg (dzień 3) i 300 mg (dzień 4). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg.

W badaniach klinicznych nie obserwowano dodatkowych korzyści ze stosowania produktu w grupie przyjmującej dawkę 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 choroby dwubiegunowej. U niektórych pacjentów, w przypadku tolerancji, w badaniach klinicznych wykazano możliwość rozważenia zmniejszenia dawki do minimum 200 mg.

Zapobieganie nawrotom w chorobie dwubiegunowej

Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie kwetiapiną w ostrym przebiegu zaburzeń dwubiegunowych, powinni kontynuować leczenie stosując taką samą dawkę. Dawkę można dostosować w zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na dobę podawanych dwa razy dziennie. Ważne, aby w terapii podtrzymującej stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku.

Osoby w podeszłym wieku

Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, u osób w podeszłym wieku produkt Ketilept należy stosować z dużą ostrożnością, szczególnie w początkowym okresie ustalania dawki.

W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej oraz tolerancji, zwiększanie dawki może być wolniejsze a dawka terapeutyczna mniejsza niż u młodszych pacjentów.

Klirens osoczowy kwetiapiny był zmniejszony o 30-50% u osób w podeszłym wieku, w porównaniu z młodszymi pacjentami.

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

Dzieci i młodzież

Ketilept nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, ze względu na brak danych popierających stosowanie w tej grupie wiekowej. Dane uzyskane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo zostały przedstawione w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby modyfikowania dawki u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Kwetiapina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie. W związku z tym u pacjentów z rozpoznaniem zaburzeniem czynności wątroby, kwetiapinę należy stosować z ostrożnością, szczególnie w początkowej fazie leczenia.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpocząć od dawki dobowej wynoszącej 25 mg na dobę. Dawkę tę należy zwiększać o 25 do 50 mg na dobę, aż do osiągnięcia dawki skutecznej, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta.

Sposób podawania

Ketilept może być podawany z pokarmem lub bez pokarmu.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ Ketilept ma kilka wskazań, profil bezpieczeństwa powinien być określany w oparciu o indywidualne rozpoznanie u pacjenta i podawaną dawkę.

Dzieci i młodzież

Kwetiapina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat, gdyż nie ma danych przemawiających za stosowaniem leku w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne wykazały, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa określonego u osób dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre zdarzenia niepożądane występowały z większą częstością u dzieci i młodzieży niż u dorosłych (zwiększony apetyt, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa i omdlenia) lub mogą mieć różne implikacje u dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe i drażliwość), stwierdzono też jeden objaw uprzednio nie obserwowany w badaniach u osób dorosłych (wzrost ciśnienia krwi). U dzieci i młodzieży obserwowano również zmiany w badaniach czynnościowych tarczycy.

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

W badaniach klinicznych dzieci i młodzieży z grupą kontrolną placebo, stosowanie kwetiapiny wiązało się ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych w porównaniu z placebo u pacjentów ze schizofrenią, epizodami maniakalnymi i depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

Samobójstwo/ myśli samobójcze lub pogorszenie kliniczne

Depresja w przebiegu choroby dwubiegunowej wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej remisji. W związku z tym, że w ciągu kilku lub kilkunastu pierwszych tygodni leczenia może nie być poprawy, pacjentów należy starannie obserwować do czasu, aż taka poprawa nastąpi. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może wzrastać w pierwszym okresie zdrowienia.

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 ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

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 kontrolowanych placebo badań klinicznych nad produktami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i 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 kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z dużymi epizodami depresji w chorobie dwubiegunowej obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z samobójstwami u młodych dorosłych pacjentów (poniżej 25 lat), których leczono kwetiapiną w porównaniu z otrzymującymi placebo (odpowiednio 3,0% i. 0%).

Niewłaściwe stosowanie i nadużywanie

Opisywano przypadki nadużywania. Kwetiapinę należy przepisywać ostrożnie pacjentom ze stwierdzonym w wywiadzie nadużywaniem alkoholu lub leków.

Ryzyko metaboliczne

Ze względu na obserwowane ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmian wagi ciała, stężeń glukozy (hiperglikemia) i lipidów we krwi, co stwierdzano w badaniach klinicznych, w momencie rozpoczynania leczenia należy sprawdzić metaboliczne parametry pacjentów i regularnie

kontrolować zmiany tych parametrów w czasie trwania leczenia. W razie pogorszenia wartości tych parametrów należy wdrożyć odpowiednie postępowanie kliniczne (patrz również punkt 4.8).

Objawy pozapiramidowe

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo wśród 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 choroby dwubiegunowej (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Stosowaniu kwetiapiny towarzyszy rozwój akatyzi, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub przykrym niepokojem i potrzebą ruchu, które często związane są z niemożnością 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 oznaki i objawy 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 było związane z sennością oraz innymi objawami, takimi jak sedacja (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych, dotyczących terapii pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi w chorobie dwubiegunowej, początek objawów występował zazwyczaj w pierwszych 3 dniach terapii, a ich nasilenie było zazwyczaj łagodne do umiarkowanego. Pacjenci cierpiący z powodu nasilonej senności mogą wymagać częstszych wizyt kontrolnych przez minimum 2 tygodnie od momentu pojawienia się senności lub do chwili złagodzenia objawów i może być konieczne rozważenie przerwania terapii.

Niedociśnienie ortostatyczne

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.

Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu lub innymi stanami mogącymi predysponować do niedociśnienia.

W razie wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wolniejsze jej zwiększanie, zwłaszcza u pacjentów z pierwotnymi chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Zespół bezdechu śródsewnego

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

Drgawki

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie stwierdzano różnicy w częstości występowania napadów padaczkowych u osób otrzymujących kwetiapinę lub placebo. Brak dostępnych danych na temat incydentów padaczkowych u pacjentów z napadami padaczkowymi w wywiadzie. Podobnie jak

w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zaleca się ostrożność w przypadku leczenia pacjentów z napadami padaczkowymi w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Złośliwy zespół neuroleptyczny związany jest z leczeniem przeciwpsychotycznym, w tym kwetiapiną (patrz punkt 4.8). Do klinicznych objawów tego zespołu należą: hipertermia, zmiany stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej. W takich przypadkach należy przerwać terapię kwetiapiną i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia i agranulocytoza

W badaniach klinicznych dotyczących kwetiapiny opisywano przypadki ciężkiej neutropenii (liczba granulocytów obojętnochłonnych $<0,5 \times 10^9/l$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii występowała w ciągu kilku miesięcy od rozpoczęcia terapii kwetiapiną. Nie wykazano wyraźnego związku z dawką leku. Z doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu wynika, że parę przypadków było śmiertelnych. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka neutropenii są: mała liczba białych krwinek (ang. *White Blood Cell* WBC) przed rozpoczęciem leczenia oraz neutropenia wywołana przez leki w wywiadzie. Wystąpiło jednak kilka przypadków bez wcześniejszych czynników ryzyka. Należy przerwać stosowanie kwetiapiny, jeśli liczba neutrofilów wynosi $<1,0 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia oznak i objawów infekcji oraz kontrolować liczbę granulocytów obojętnochłonnych (dopóki ich liczba nie przekracza $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

U pacjentów zgłaszających się z infekcją lub gorączką należy wziąć pod uwagę neutropenię, szczególnie przy braku ewidentnych czynników predysponujących, i wdrożyć odpowiednie postępowanie kliniczne.

Pacjentom należy poradzić, aby natychmiast zgłaszali występowanie objawów, które mogłyby świadczyć o agranulocytozie lub infekcji (np. gorączka, osłabienie, senność lub ból gardła) w jakimkolwiek momencie terapii kwetiapiną. U takich chorych należy bezzwłocznie zbadać liczbę białych krwinek i bezwzględną liczbę neutrofilów (absolute neutrophil count; ANC), szczególnie przy braku czynników predysponujących.

Działanie antycholinergiczne (na receptory muskarynowe):

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

Interakcje

Patrz 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 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 i, jeśli jest to konieczne, zastąpić go lekiem nieindukującym enzymów wątrobowych (np. walaproinian sodu).

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 leków przeciwpsychotycznych. Pacjenci stosujący jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, 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 podwyższenie stężenia trójglicerydów oraz cholesterolu LDL i cholesterolu całkowitego, jak też obniżenie cholesterolu HDL (patrz punkt 4.8). Zmiany poziomu lipidów powinny być leczone, jeżeli są istotne klinicznie.

Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych i podczas stosowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie stwierdzano trwałego wydłużenia odstępu QT związanego z podawaniem kwetiapiny. Po wprowadzeniu leku do sprzedaży obserwowano wydłużenie odcinka QT w przypadku stosowania dawek terapeutycznych (patrz punkt 4.8) i w przypadku przedawkowania (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwpsychotycznych należy zachować ostrożność przepisując kwetiapinę pacjentom z chorobami krążenia lub długim odcinkiem QT w wywiadzie. Podobnie, zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z lekami o znanym działaniu wydłużającym odcinek QT, z neuroleptykami (zwłaszcza u osób w podeszłym wieku), u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią i hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

Kardiomiopatia i zapalenie mięśnia serca

Kardiomiopatię i zapalenie mięśnia sercowego opisywano w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku na rynek, jednak związek przyczynowo-skutkowy z kwetiapiną nie został ustalony. U pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii lub zapalenia mięśnia sercowego należy dokonać ponownej oceny leczenia kwetiapiną.

Objawy odstawienia

Po nagłym przerwaniu terapii kwetiapiną opisywano ostre objawy odstawienia, takie jak bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy oraz nadpobudliwość. Zaleca się stopniowe odstawianie leku przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych

Kwetiapina nie jest zatwierdzona do leczenia pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych.

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych, przeprowadzonych z udziałem pacjentów z otępieniem obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka działań niepożądanych ze strony układu naczyniowego mózgu. 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.

Metaanaliza atypowych leków przeciwpsychotycznych 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 kontrolowanych placebo przeprowadzonych w takiej samej grupie pacjentów (n=710, średnia wieku 83 lata, grupa wiekowa 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.

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

Zaparcie stanowi czynnik ryzyka niedrożności jelit. Podczas stosowania kwetiapiny opisywano występowanie zaparć i niedrożności jelit (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane), w tym przypadki śmiertelne u chorych zagrożonych zwiększonym ryzykiem niedrożności jelit, między innymi u osób, które otrzymują wiele leków spowalniających perystaltykę jelit i (lub) mogą nie zgłaszać objawów związanych z zaparciami. Pacjenci z niedrożnością jelit wymagają ścisłego monitorowania i pilnego leczenia.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE)

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

Zapalenie trzustki

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu opisywano zapalenie trzustki. Wśród zgłoszeń po wprowadzeniu leku do obrotu, chociaż nie wszystkie przypadki zostały poparte czynnikami ryzyka, u wielu pacjentów występowały czynniki, o których wiadomo, że są powiązane z zapaleniem trzustki, takie jak zwiększone stężenie trójglicerydów (patrz punkt 4.4), kamienie żółciowe i spożywanie alkoholu.

Dodatkowe informacje

Dane dotyczące stosowania kwetiapiny jednocześnie z walproinianem lub litem w średnio nasilonych lub ciężkich epizodach manii są ograniczone; jednakże taka skojarzona terapia była dobrze tolerowana (patrz punkty 4.8 i 5.1). Z danych tych wynika, że w trzecim tygodniu terapia wykazuje efekt addytywny.

Laktoza

Tabletki Ketilept zawierają laktozę. W związku z tym pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Biorąc pod uwagę wpływ kwetiapiny na czynność ośrodkowego układu nerwowego, należy zachować ostrożność podczas podawania kwetiapiny jednocześnie z innymi produktami leczniczymi działającymi na ośrodkowy układ nerwowy i z alkoholem.

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

CYP3A4 cytochromu P450 to enzym odpowiedzialny głównie za metabolizm kwetiapiny z udziałem cytochromu P450. W badaniu interakcji u zdrowych ochotników jednoczesne podawanie kwetiapiny w dawce 25 mg i ketokonazolu – inhibitora CYP3A4, powodowało 5-8-krotne zwiększenie wartości AUC kwetiapiny. Z tego względu jednoczesne stosowanie kwetiapiny z inhibitorami CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się też spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia kwetiapiną.

W badaniach z wielokrotnymi dawkami leku oceniających farmakokinetykę kwetiapiny podawanej przed leczeniem i w czasie leczenia karbamazepiną (znany induktor enzymów wątrobowych), jednoczesne podawanie karbamazepiny w sposób istotny zwiększało klirens kwetiapiny. Zwiększenie klirensu zmniejszało układową ekspozycję na kwetiapinę (ocenioną na podstawie pola pod krzywą stężenia leku w czasie [AUC]) do około 13 % ekspozycji stwierdzanej w czasie podawania samej kwetiapiny, choć u niektórych pacjentów obserwowano jeszcze silniejszy efekt. W wyniku tych interakcji, stężenie leku w osoczu może się zmniejszyć, co może wpływać na skuteczność terapii kwetiapiną.

Równoczesne podawanie kwetiapiny razem z fenytoiną (kolejnym mikrosomalnym czynnikiem indukującym enzymy) prowadziło do znacznego podwyższenia klirensu kwetiapiny o około 450%. U pacjentów zażywających lek o działaniu indukującym enzymy wątrobowe, rozpoczęcie terapii kwetiapiną powinno następować wyłącznie wówczas, jeżeli lekarz uzna, że korzyści z zastosowania kwetiapiny przewyższają ryzyko odstawienia induktora enzymów wątrobowych. Ważne, aby jakkolwiek zmianę substancji indukującej wprowadzać stopniowo, a jeżeli to konieczne, należy ją zamienić na substancję bez właściwości indukujących (np. walproinian sodu) (patrz punkt 4.4).

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

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

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmieniała się podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną.

Farmakokinetyka litu nie zmieniała się podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną.

W trwającym 6-tygodni badaniu z randomizacją, oceniającym lit i kwetiapinę w porównaniu z placebo i kwetiapiną u dorosłych pacjentów z ostrą manią obserwowano częstsze występowanie objawów pozapiramidowych (szczególnie drżenia), senności i przyrostu wagi ciała w grupie, w której kwetiapinę stosowano dodatkowo do litu w porównaniu z grupą, w której kwetiapina była stosowana dodatkowo do placebo (patrz punkt 5.1).

Farmakokinetyka walproinianu sodu i kwetiapiny nie ulegały znaczącym klinicznie zmianom przy jednoczesnym podawaniu tych leków. W retrospektywnym badaniu obejmującym dzieci i młodzież, u których stosowano walproinian, kwetiapinę lub oba te leki, stwierdzono większą częstość występowania leukopenii i neutropenii w grupie terapii skojarzonej w porównaniu z grupami otrzymującymi monoterapię.

Nie prowadzono badań interakcji z lekami często stosowanymi w leczeniu zaburzeń układu sercowo-naczyniowego.

Należy zachować ostrożność stosując kwetiapinę z lekami, o których wiadomo, że mogą być przyczyną zaburzeń równowagi elektrolitowej lub prowadzą do wydłużenia odstępu QT.

Zgłaszano przypadki fałszywie dodatnich wyników testów immunoenzymatycznych wykrywających metadon i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne u pacjentów, którzy zażywali kwetiapinę. Zaleca się potwierdzenie wątpliwych wyników przesiewowych testów immunoenzymatycznych przez wykonanie odpowiedniego badania chromatograficznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Pierwszy trymestr

Średnia ilość opublikowanych danych dotyczących ekspozycji na lek w czasie ciąży (tj. między 300 a 1000 ukończonych ciąż), w tym raporty indywidualne i badania obserwacyjne nie wskazują na zwiększone ryzyko wad wrodzonych na skutek leczenia. Na podstawie wszystkich dostępnych danych nie można jednak wyciągnąć rozstrzygających wniosków. Badania na zwierzętach wykazywały toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3). W związku z tym kwetiapinę w czasie ciąży można stosować tylko wtedy, gdy korzyści usprawiedliwiają potencjalne ryzyko.

Trzeci trymestr

Noworodki narażone na działanie leków antypsychotycznych (w tym kwetiapinę) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym zaburzenia pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienne, 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.

Karmienie piersią

Na podstawie bardzo ograniczonych danych z opublikowanych doniesień na temat wydzielania kwetiapiny do mleka kobiecego, nie ma zgodności co do wydzielania kwetiapiny podawanej w dawkach terapeutycznych. Wobec braku odpornych danych należy podjąć decyzję, czy zrezygnować z karmienia piersią, czy przerwać terapię kwetiapiną, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z terapii dla kobiety.

Płodność

Nie oceniano wpływu kwetiapiny na płodność u ludzi. Obserwowano objawy związane ze zwiększonymi stężeniami prolaktyny u szczurów, ale nie odnoszą się one bezpośrednio do ludzi (patrz punkt 5.3 Dane przedkliniczne).

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

Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny ($\geq 10\%$)

należą: senność, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, objawy odstawienne (po przerwaniu leczenia), zwiększone stężenia trójglicerydów w surowicy, zwiększone stężenia cholesterolu całkowitego (głównie cholesterolu LDL), zmniejszone stężenia cholesterolu HDL, zwiększenie wagi ciała, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i objawy pozapiramidowe.

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

Częstość występowania ADR związanych z terapią kwetiapiną przedstawiono w tabeli poniżej (tabela 1.) według formatu zalecanego przez Radę Międzynarodowych Towarzystw Medycznych (Council for International Organizations of Medical Sciences; CIOMS III) (Grupa Robocza CIOMS III 1995).

Tabela 1. Polekowe reakcje niepożądane związane z terapią kwetiapiną

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z następującym: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układowo-narządowa	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny ²³	Leukopenia ^{1,29} Zmniejszona liczba neutrofilii, zwiększona eozynofilia ²⁷	Neutropenia ¹ Trombocytopenia Niedokrwistość Zmniejszenie liczby płytek ¹³	Agranulocytoza ²⁶		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skórne)		Reakcja anafilaktyczna ⁵	
Zaburzenia endokrynologiczne		Hiperprolaktynemia ¹⁵ zmniejszenie stężenia całkowitej T ₄ ²⁴ , wolnej T ₄ ²⁴ , całkowitej T ₃ ²⁴ , zwiększenie stężenia TSH ²⁴	Zmniejszenie stężenia wolnej T ₃ ²⁴ , Niedoczynność tarczycy ²¹		Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego	
Zaburzenia metabolizmu	Zwiększenie stężenia	Wzmożony apetyt,	Hiponatremia ¹⁹ , cukrzy	Zespół metaboliczny		

<i>i odżywiania</i>	trójglicerydów w osoczu ^{10,30} Zwiększenie całkowitego cholesterolu (głównie cholesterolu LDL) ^{11,30} Zmniejszenie cholesterolu HDL ^{17,30} , przyrost masy ciała ^{8,30}	zwiększenie stężenia cukru we krwi do poziomu hiperglikemii ^{6,30}	ca ^{1,5} Zaostrzenie wcześniej istniejącej cukrzycy	ny ²⁹		
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Dziwne sny i koszmary senne, myśli i zachowania samobójcze ²⁸		Somnambulizm i powiązane z nim reakcje takie jak mówienie przez sen i zaburzenie jedzenia związane ze snem		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Zawroty głowy ^{4,16} , senność ^{2,16} , bóle głowy, objawy pozapiramidowe ^{1,21}	Dyzartia	Drgawki ¹ zespół niespokojnych nóg, późne dyskinezy ^{1,5} , omdlenie ^{4,16}			
<i>Zaburzenia oka</i>		Nieostre widzenie				
<i>Zaburzenia serca</i>		Tachykardia ⁴ , kołatanie ²³	Wydłużenie odcinka QT ^{1,12,18} , bradykardia ³²			
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Niedociśnienie ortostatyczne ^{4,16}		Zakrzepica żylna ¹		
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i</i>		Duszność ²³	Zapalenie błony śluzowej nosa			

<i>śródpiersia</i>						
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Zaparcia, niestrawność, wymioty ²⁵	Zaburzenia połykania ⁷	Zapalenie trzustki ¹ , zaparcia, niedrożność jelit		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Podwyższenie stężenia poziomu transaminazy (AlAT) ³ Podwyższony poziom gamma glutamylotransferazy we krwi ³	<u>zwiększone stężenie aminotransferazy (AspAT)</u> ³	Żółtaczka ⁵ , zapalenie wątroby		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>					Obrzęk naczynioruchowy ⁵ , zespół Stevensa-Johnsona ⁵	Toksyczna nekroliza naskórka, rumień wielopostaciowy; Wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>					Rabdomioliza	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			Zatrzymanie moczu			
<i>Ciąża, połóg i okres poporodowy</i>						Zespół odstawięcia leku u noworodka ³¹

<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			Zaburzenia seksualne	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia miesiączkowania		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Objawy odstawienne ^{1,9}	Łagodna postać astenii, obrzęk obwodowy, rozdrażnienie, gorączka		Złośliwy zespół neuroleptyczny ¹ , hipotermia		
<i>Badania diagnostyczne</i>				Wzrost aktywności kinazy fosfokreaty nowej we krwi ¹⁴		

⁽¹⁾ Patrz punkt 4.4.

⁽²⁾ W ciągu pierwszych dwóch tygodni może wystąpić senność, która najczęściej ustępuje w ciągu dalszego leczenia kwetiapiną.

⁽³⁾ U niektórych pacjentów, którym podawano kwetiapinę, obserwowano bezobjawowe podwyższenie stężenia poziomu transaminaz (AlAT, AspAT) z prawidłowych do >3 xULN o każdej porze lub gamma-glutamylotransferazy w osoczu. Zwiększenie było zwykle odwracalne w trakcie dalszego leczenia kwetiapiną.

⁽⁴⁾ Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych o działaniu blokującym receptory alfa1-adrenergiczne, kwetiapina często wywołuje objawy niedociśnienia ortostatycznego, przebiegającego z uczuciem zawrotów głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów z omdleniem, w szczególności w trakcie wstępnego okresu zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).

⁽⁵⁾ Obliczenia dotyczące częstości tych działań niepożądanych zostały zaczerpnięte wyłącznie z danych postmarketingowych.

⁽⁶⁾ Przynajmniej jeden pomiar - stężenie glukozy na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l lub po posiłku ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l).

⁽⁷⁾ Nasilenie częstości zaburzeń połykania w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do grupy placebo obserwowano wyłącznie w badaniach klinicznych dotyczących zaburzeń depresyjnych dwubiegunowych.

⁽⁸⁾ Na podstawie >7% zwiększenia masy ciała od masy wyjściowej. Występuje głównie w pierwszych tygodniach terapii u dorosłych.

⁽⁹⁾ Poniższe objawy odstawienia obserwowano najczęściej krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących monoterapii, które oceniały objawy z odstawienia: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i pobudliwość. Częstość występowania tych działań niepożądanych w sposób znaczący zmniejszała się po 1 tygodniu od przerwania podawania leku.

⁽¹⁰⁾ Trójglicerydy ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l (pacjenci < 18 lat) przynajmniej jeden raz.

⁽¹¹⁾ Cholesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l (pacjenci < 18 lat) co najmniej w jednym badaniu. Bardzo często obserwowano zwiększenie stężenia cholesterolu LDL ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l). Średnia zmiana wśród pacjentów, którzy mieli takie zwiększenie wynosiła 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).

⁽¹²⁾ Patrz tekst poniżej.

⁽¹³⁾ Płytki krwi $\leq 100 \times 10^9/l$ co najmniej w jednym badaniu.

⁽¹⁴⁾ Na podstawie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych, wzrost aktywności kinazy fosfokreatynowej we krwi niezwiązany ze złośliwym zespołem neuroleptycznym.

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

⁽¹⁶⁾ Może prowadzić do upadków.

⁽¹⁷⁾ Cholesterol HDL: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) mężczyźni; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) kobiety, w każdym czasie.

⁽¹⁸⁾ Częstość występowania u pacjentów, u których następuje przesunięcie odcinka QT z < 450 milisekund do ≥ 450 milisekund z ≥ 30 milisekundowym wzrostem. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących stosowania kwetiapiny średnia zmiana i występowalność u pacjentów z klinicznie znaczącym przesunięciem 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⁾ Te doniesienia często dotyczą sytuacji, w których dochodzi do tachykardii, zawrotów głowy, ortostatycznych spadków ciśnienia i/lub w przypadku wcześniej istniejących chorób serca lub układu oddechowego.

⁽²⁴⁾ W oparciu o odchylenia od prawidłowych wartości wyjściowych do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym czasie od punktu wyjściowego we wszystkich badaniach. Zmiany w poziomie całkowitej T_4 , wolnej T_4 , całkowitej T_3 i wolnej T_3 określane są jako $< 0,8 \times \text{LLN}$ (dolnej granicy normy w pmol/L) a zmiany w poziomie TSH jako > 5 mIU/L w dowolnym momencie.

- (25) W oparciu o zwiększoną częstość wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).
- (26) Przesunięcie liczby neutrofilów z $\geq 1,5 \times 10^9/L$ w punkcie wyjścia do $< 0,5 \times 10^9/L$ w dowolnym momencie w trakcie leczenia i na podstawie pacjentów z ciężką neutropenią ($< 0,5 \times 10^9/l$) i infekcją we wszystkich badaniach klinicznych kwetiapiny (patrz punkt 4.4).
- (27) W oparciu o odchylenia od prawidłowych wartości wyjściowych do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym czasie od punktu wyjściowego we wszystkich badaniach. Zmiany liczby eozynofiliów określa się jako $> 1 \times 10^9$ komórek/L w dowolnym momencie.
- (28) W oparciu o odchylenia od prawidłowych wartości wyjściowych do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym czasie od punktu wyjściowego we wszystkich badaniach. Zmiany liczby białych krwinek określa się jako $\leq 3 \times 10^9$ komórek/L w dowolnym momencie.
- (29) W oparciu o doniesienia nt. działań niepożądanych w postaci zespołu metabolicznego ze wszystkich badań klinicznych z kwetiapiną.
- (30) U części pacjentów w badaniach klinicznych obserwowano pogorszenie więcej niż jednego z parametrów metabolicznych, takich jak masa ciała, stężenie glukozy i lipidów (patrz punkt 4.4).
- (31) Patrz punkt 4.6.
- (32) Może wystąpić na początku leczenia i wiązać się ze spadkami ciśnienia i/lub omdleniami. Częstość oparta na doniesieniach nt. działań niepożądanych w postaci bradykardii i powiązanych nieprawidłowości, zebranych ze wszystkich badań klinicznych z kwetiapiną.

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

Dzieci i młodzież

Te same reakcje niepożądane opisane powyżej u osób dorosłych należy uwzględnić u dzieci i młodzieży. Poniżej zestawiono reakcje niepożądane występujące z większą częstością u dzieci i młodzieży (10-17 lat) niż w populacji osób dorosłych oraz reakcje niepożądane, których nie stwierdzano u dorosłych.

Tabela 2. Polekowe reakcje niepożądane u dzieci i młodzieży związane z terapią kwetiapiną, występujące z większą częstością niż u dorosłych lub których nie stwierdzano w populacji dorosłych.

Częstość występowania działań niepożądanych uszeregowano następująco: bardzo często $\geq 1/10$, często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	podwyższone stężenie prolaktyny ¹	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	wzmoczony apetyt	

Zaburzenia układu nerwowego	objawy pozapiramidowe ^{3,4}	Omdlenie
Zaburzenia naczyniowe	Zwiększone ciśnienie krwi ²	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Drażliwość ³

⁽¹⁾ Stężenia prolaktyny (pacjenci <18 lat):>20 µg/l (>869,56 pmol/l) mężczyźni; >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) kobiety; w każdym czasie. Wzrost stężenia prolaktyny >100 µg/l występował u mniej niż 1% pacjentów.

⁽²⁾ Na podstawie przesunięcia klinicznie istotnych wartości progowych (według kryteriów Narodowych Instytutów Zdrowia - National Institute of Health) lub wzrostu >20 mmHg dla skurczowego lub >10 mmHg rozkurczowego ciśnienia krwi w każdym czasie w dwóch krótkich (3-6 tygodni) badaniach z grupą kontrolną placebo u dzieci i młodzieży.

⁽³⁾ Uwaga: Częstość jest zgodna z obserwowaną wśród osób dorosłych, natomiast rozdrażnienie może mieć odmienne implikacje kliniczne u dzieci i młodzieży w porównaniu z osobami 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 {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Ogólnie, opisywane objawy wynikały z nasilenia farmakologicznych działań produktu leczniczego i obejmowały senność i sedację, tachykardię, hipotonię i działanie antycholinergiczne.

Przedawkowanie może prowadzić do wydłużenia odstępu QT, drgawek, stanu padaczkowego, rabdomiolizy, depresji oddechowej, zatrzymania moczu, splątania, majaczenia oraz/lub pobudzenia, śpiączki i zgonu.

Pacjenci z rozpoznaną wcześniej ciężką chorobą układu sercowo-naczyniowego mogą być obciążeni wyższym ryzykiem szkodliwego działania leku po jego przedawkowaniu (patrz punkt 4.4. Niedociśnienie ortostatyczne).

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie ma swoistego antidotum dla kwetiapiny. W przypadkach ciężkiego zatrucia zawsze należy rozważyć możliwość przedawkowania kilku różnych produktów leczniczych. Zaleca się procedury

intensywnej opieki medycznej z uzyskaniem i utrzymaniem drożności dróg oddechowych, zapewnieniem właściwej wentylacji i utlenowania, monitorowaniem i podtrzymywaniem funkcji układu krążenia.

Na podstawie ogólnie dostępnego piśmiennictwa, pacjenci z majaczeniem i pobudzeniem oraz wyraźnym zespołem antycholinergicznym mogą być leczeni fizostyginą w dawce 1-2 mg (w warunkach ciągłego monitorowania EKG).

Nie jest to zalecane jako leczenie standardowe z uwagi na potencjalny niekorzystny wpływ fizostygminy na przewodzenie w sercu. Fizostyginę można zastosować, jeśli nie stwierdza się zaburzeń w EKG. Nie należy podawać fizostygminy w przypadkach zaburzeń rytmu serca, bloku serca jakiegokolwiek stopnia lub poszerzenia zespołu QRS.

Chociaż nie badano, jak zapobiegać wchłanianiu po przedawkowaniu leku, płukanie żołądka może być wskazane w ciężkich zatruciach, przeprowadzane, jeśli to możliwe, w ciągu jednej godziny od spożycia leku. Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego.

W przypadku przedawkowania kwetiapiny reaktywne spadki ciśnienia należy leczyć podając płyny dożylnie i/ lub środki sympatykomimetyczne. Należy unikać adrenaliny i dopaminy, ponieważ w warunkach indukowanej kwetiapiną blokady receptorów alfa pobudzenie receptorów beta może nasilać hipotonię.

Ścisły nadzór lekarski i monitorowanie pacjenta należy kontynuować do czasu normalizacji stanu pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne, leki przeciwpsychotyczne, pochodne diazepiny, oksazepiny, tiazepiny i oksepiny, kod ATC: N05A H04

Mechanizm działania

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej aktywny metabolit w organizmie człowieka, norkwetiapina, wchodzi w interakcje z dużą grupą receptorów różnych neurotransmiterów. Kwetiapina oraz norkwetiapina charakteryzują się powinowactwem do receptorów mózgowych serotoniny (5HT₂) oraz dopaminy (D₁ i D₂). To połączenie antagonistycznego oddziaływania na receptory z bardziej wybiórczym działaniem na receptory 5HT₂ niż receptory D₂, jak się uważa, przyczynia się do klinicznych właściwości przeciwpsychotycznych i nieznacznego tylko, w porównaniu do typowych leków przeciwpsychotycznych, działania niepożądanego (w postaci wywoływania zaburzeń pozapiramidowych) kwetiapiny. Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują znaczącego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują znaczącego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, ale mają duże powinowactwo do receptorów histaminergicznych oraz alfa-1 adrenergicznych i umiarkowane powinowactwo do receptorów alfa-2 adrenergicznych oraz receptorów serotoninowych 5HT_{1A}. Kwetiapina ma również co najwyżej niewielkie powinowactwo do kilku typów receptorów muskarynowych, za to norkwetiapina wiąże się z nimi w stopniu średnim lub znacznym, co może wyjaśniać działanie antycholinergiczne (na receptory muskarynowe).

Hamowanie czynnika transportującego noradrenalinę (norepinephrine transporter; NET) i działanie częściowo agonistyczne w miejscach 5HT₁ wywierane przez norkwetiapinę mogą przyczyniać się do skuteczności terapeutycznej kwetiapiny jako leku przeciwdepresyjnego.

Właściwości farmakodynamiczne

Kwetiapina wykazuje aktywność w testach na aktywność przeciwpsychotyczną, takich jak test warunkowanego unikania. Hamuje również działanie agonistów dopaminy, co mierzono metodami behawioralnymi lub elektrofizjologicznymi, oraz prowadzi do podwyższenia stężenia metabolitów dopaminy, co jest neurochemicznym wskaźnikiem blokady receptorów D₂.

W testach przedklinicznych oceniających czynniki predykcyjne objawów pozapiramidowych, kwetiapina nie przypomina standardowych leków przeciwpsychotycznych i charakteryzuje się atypowym profilem działania. Kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów dopaminergicznych D₂ po długotrwałym podawaniu. Kwetiapina w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D₂ wywołuje jedynie słaby efekt kataleptyczny. Po długotrwałym podawaniu hamuje wybiórczo przewodnictwo w neuronach układu limbicznego, wywołując blokadę depolaryzacyjną szlaku mezolimbicznego, ale nie neuronów układu nigrostriatalnego. Ponadto zarówno po doraźnym, jak i przewlekłym podawaniu kwetiapina w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małej grupy uwrażliwionych na działanie neuroleptyków podawaniem haloperydolu (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia

Wyniki trzech kontrolowanych placebo badań klinicznych, w grupie pacjentów ze schizofrenią, u których stosowano różne dawki kwetiapiny nie wykazały różnic między grupą kwetiapiny a grupą placebo w zakresie częstości występowania objawów pozapiramidowych ani konieczności jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznymi. Badanie kontrolowane placebo oceniające stałe dawki kwetiapiny w zakresie od 75 mg do 750 mg nie wykazało zwiększenia częstości występowania objawów pozapiramidowych ani konieczności jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznymi.

Długofalowa skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu nawrotom schizofrenii nie została potwierdzona w zaślepienych badaniach klinicznych. W badaniach otwartych, u chorych ze schizofrenią, którzy wykazywali dobrą początkową odpowiedź na kwetiapinę, lek skutecznie utrzymywał kliniczną poprawę w warunkach kontynuacji terapii, co sugeruje pewną skuteczność w dłuższym okresie.

Zaburzenia dwubiegunowe

Wyniki czterech kontrolowanych badań klinicznych, w których oceniano dobowe dawki kwetiapiny do 800 mg w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych, przy czym w dwóch badaniach stosowano kwetiapinę w monoterapii, a w dwóch w terapii skojarzonej z litem lub kwasem walproinowym, nie wykazały różnic między grupami leczonymi kwetiapiną i placebo pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznymi.

W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano kwetiapinę w monoterapii w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, wykazała ona większą skuteczność niż placebo w redukcji objawów maniakalnych w trzecim i dwunastym tygodniu leczenia. Brak danych z długoterminowych badań wykazujących skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu kolejnym epizodom maniakalnym lub depresyjnym. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny z kwasem walproinowym lub litem w leczeniu ostrych, umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych 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.

Mediana średnich dawek kwetiapiny podawanych w ostatnim tygodniu u pacjentów reagujących na leczenie wynosiła około 600 mg/dobę, a około 85% pacjentów reagujących na terapię stosowało

dawki między 400 a 800 mg/dobę.

W czterech badaniach klinicznych dotyczących stosowania kwetiapiny, podczas 8-tygodniowej terapii 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 skuteczniejsze w porównaniu z placebo, w odniesieniu do objawów depresji, ale nie w odniesieniu do objawów maniakalnych.

W dwóch badaniach nad zapobieganiem nawrotom, oceniających kwetiapinę w połączeniu ze stabilizatorami nastroju u pacjentów z epizodami manii, depresji lub mieszanych zaburzeń nastroju, połączenie z kwetiapiną było lepsze od monoterapii stabilizatorami nastroju w wydłużaniu czasu do kolejnego nawrotu dowolnych zaburzeń nastroju (manii, depresji i zaburzeń mieszanych). Kwetiapinę podawano dwa razy dziennie w dawce dobowej 400 mg do 800 mg w połączeniu z litem lub walproinianem.

W trwającym 6 tygodni badaniu z randomizacją, oceniającym lit i kwetiapinę w porównaniu z placebo i kwetiapiną u dorosłych pacjentów z ostrą manią różnica między grupą kwetiapiny i litu a grupą kwetiapiny i placebo dotycząca poprawy średniego wyniku YMRS (Young Mania Rating Scale; skala oceny manii Younga) wyniosła 2,8 punktów a różnica dotycząca odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie (odpowiedź zdefiniowana jako 50% poprawa wyniku YMRS względem stanu wyjściowego) wyniosła 11% (79% w grupie kwetiapiny stosowanej dodatkowo do litu w porównaniu z 68% w grupie kwetiapiny stosowanej dodatkowo do placebo).

W jednym długofalowym (do 2 lat terapii) badaniu oceniającym zapobieganie nawrotom u pacjentów z epizodami manii, depresji lub mieszanych zaburzeń nastroju, kwetiapina skuteczniej niż placebo wydłużała czas do kolejnego nawrotu zaburzenia nastroju (manii, depresji lub mieszanych) u chorych z chorobą dwubiegunową typu I. Liczba pacjentów z epizodami zaburzeń nastroju wynosiła odpowiednio: 91 (22,5%) w grupie leczonej kwetiapiną, 208 (51,5%) w grupie otrzymującej placebo i 95 (26,1%) w grupie otrzymującej lit. U pacjentów z dobrą początkową odpowiedzią na kwetiapinę kontynuacja terapii tym lekiem wydłużała czas do nawrotu zaburzeń nastroju w sposób porównywalny do zmiany terapii na lit.

Badania kliniczne wykazały, że kwetiapina podawana dwa razy na dobę jest skuteczna w leczeniu schizofrenii i manii, chociaż farmakokinetyczny okres półtrwania kwetiapiny wynosi około 7 godzin. Potwierdzają to dane z badania metodą emisyjnej tomografii pozytonowej (PET), które wykazały, że receptory 5HT₂ i D₂ są zajęte przez kwetiapinę przez okres do 12 godzin. Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności działania dawek powyżej 800 mg/dobę.

Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych była podobna do tej w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% w przypadku kwetiapiny i 8,0% w przypadku placebo; epizody manii w chorobie dwubiegunowej: 11,2% w przypadku kwetiapiny i 11,4% w przypadku placebo). Większy odsetek objawów pozapiramidowych był obserwowany u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo. W

krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo wśród pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do 3,8% w grupie z placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących monoterapii w ciężkich zaburzeniach depresyjnych, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% przy stosowaniu kwetiapiny i 3,2% w przypadku placebo. W krótkotrwałym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo dotyczącym monoterapii u pacjentów podeszłym wieku z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i 2,3% w grupie z placebo.

W przypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej, jak i ciężkich zaburzeń depresyjnych, częstość pojedynczych działań niepożądanych (np. akatyzi, zaburzeń pozapiramidowych, drżeń, dyskinezji, dystonii, niepokoju, mimowolnych skurczów mięśni, nadaktywności psychoruchowej i sztywności mięśni) nie przekroczyła 4% w żadnej z badanych grup.

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

Trwające 6 tygodni badanie z randomizacją, oceniające lit i kwetiapinę w porównaniu z placebo i kwetiapiną u dorosłych pacjentów z ostrą manią wykazało, że połączenie kwetiapiny i litu prowadzi do większej liczby zdarzeń niepożądanych (63% w porównaniu z 48% w grupie kwetiapiny i placebo). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wykazały większą częstość występowania objawów pozapiramidowych, opisywanych u 16,6% pacjentów w grupie z litem i u 6,6% pacjentów w grupie z placebo, przy czym większość z nich stanowiły drżenia, zgłaszane u 15,6% pacjentów w grupie z litem i u 4,9% pacjentów w grupie z placebo. Częstość występowania senności była większa w grupie kwetiapiny i litu (12,7%) w porównaniu z grupą kwetiapiny i placebo (5,5%). Dodatkowo zwiększenie wagi ciała ($\geq 7\%$) na koniec leczenia stwierdzano u większego odsetka pacjentów leczonych kwetiapiną i litem (8,0%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi kwetiapinę z 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. Dla pacjentów zrandomizowanych do stosowania placebo średnie zwiększenie masy ciała w okresie otwartym wynosiło 2,39 kg, a przed upływem 48 tygodnia okresu zrandomizowanego 0,89 kg w porównaniu z wyjściowym okresem otwartym.

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

We wszystkich krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach dotyczących monoterapii u pacjentów z początkową liczbą granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$, przynajmniej jednorazowe zmniejszenie poziomu neutrofilów $< 1,5 \times 10^9/l$ wykazano u 1,9% pacjentów leczonych kwetiapiną, w porównaniu do 1,3% pacjentów leczonych placebo. We wszystkich badaniach

klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z lekiem porównawczym zawierającym substancję czynną; u pacjentów z początkową liczbą granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$), przynajmniej jednorazowy epizod z liczbą granulocytów obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^9/l$ stwierdzono u 0,21% pacjentów leczonych kwetiapiną.

Leczenie kwetiapiną wiązało się z zależnym od dawki obniżeniem poziomów hormonów tarczycy. Częstość występowania zmian w stężeniach TSH wynosiła 3,2% w przypadku kwetiapiny w porównaniu z 2,7% w przypadku placebo. Częstość występowania potencjalnie istotnych klinicznie, powiązanych ze sobą zmian w stężeniach zarówno T3 i T4 jak i TSH w tych badaniach była niewielka a obserwowane zmiany stężeń hormonów tarczycowych nie wiązały się z klinicznymi objawami niedoczynności tarczycy. Zmniejszenie stężeń całkowitej i wolnej T4 było największe w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia kwetiapiną, bez dalszych redukcji w toku długoterminowego leczenia. W około 2/3 przypadków przerwanie leczenia kwetiapiną wiązało się z wycofaniem się wpływu leku na stężenia całkowitej i wolnej T4 bez względu na czas trwania leczenia.

Zaćma/zmętnienie soczewki

W badaniu klinicznym oceniającym kataraktogenność potencjał kwetiapiny (200-800 mg/dobę) w porównaniu z rysperydonem (2-8 mg dziennie) u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniem schizoafektywnym, odsetek pacjentów ze zwiększonym stopniem zmętnienia soczewki nie był większy w grupie otrzymującej kwetiapinę (4%) w porównaniu z rysperydonem (10%), u pacjentów z ekspozycją trwającą co najmniej 21 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Skuteczność kliniczna

Bezpieczeństwo i skuteczność działania kwetiapiny badano w 3-tygodniowym badaniu leczenia manii z grupą kontrolną placebo (n= 284 pacjentów z USA, w wieku 10-17 lat). U około 45% pacjentów rozpoznano dodatkowo ADHD. Ponadto przeprowadzono 6-tygodniowe badanie leczenia schizofrenii z grupą kontrolną placebo (n= 222 pacjentów, w wieku 13-17 lat). Z udziału w obu badaniach wykluczano pacjentów, którzy nie reagowali na kwetiapinę. Leczenie kwetiapiną rozpoczynano od dawki 50 mg/dobę i 2.dnia zwiększano do 100 mg/dobę; następnie dobierano dawkę do dawki docelowej (mania 400-600 mg/dobę; schizofrenia 400-800 mg/dobę) stosując zwiększanie dawki o 100 mg/dobę, podawanej dwa do trzech razy na dobę.

W badaniu manii różnica średniej zmiany LS względem wartości wyjściowej w całkowitej skali YMRS (czynny lek minus placebo) wynosiła -5,21 dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę i -6,56 dla kwetiapiny w dawce 600 mg/dobę. Odsetek odpowiedzi (poprawa w skali YMRS $\geq 50\%$) wyniósł 64% dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę; 58% dla kwetiapiny w dawce 600 mg/dobę i 37% w grupie placebo.

W badaniu schizofrenii, różnica średniej zmiany LS względem wartości wyjściowej w całkowitej skali PANSS (czynny lek minus placebo) wynosiła -8.16 dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę i -9,29 dla kwetiapiny w dawce 800 mg/dobę. Ani mała (400 mg/dobę), ani duża (800 mg/dobę) dawka kwetiapiny nie przewyższała placebo pod względem odsetka pacjentów z uzyskaną odpowiedzią na leczenie, określaną jako $\geq 30\%$ zmniejszenie względem wartości wyjściowej w całkowitej skali PANSS. Zarówno w manii, jak i w depresji, większe dawki dawały mniejszy odsetek odpowiedzi na leczenie.

W trzecim krótkoterminowym, kontrolowanym placebo badaniu monoterapii, oceniającym kwetiapinę u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej nie wykazano skuteczności leku.

Nie ma dostępnych danych dotyczących utrzymywania się działania leku oraz zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkoterminowych pediatrycznych badaniach kwetiapiny, opisanych powyżej, częstość występowania objawów pozapiramidowych w ramieniu aktywnego leku w porównaniu z ramieniem placebo wynosiła odpowiednio 12,9% w porównaniu z 5,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 3,6% w porównaniu z 1,1% w badaniu manii w chorobie dwubiegunowej i 1,1% w porównaniu z 0% w badaniu depresji w chorobie dwubiegunowej. Częstość występowania przyrostu wagi ciała \geq 7% wagi wyjściowej w ramieniu aktywnego leku w porównaniu z placebo wynosiła 17% w porównaniu z 2,5% w badaniach schizofrenii i manii w chorobie dwubiegunowej oraz 13,7% w porównaniu z 6,8% w badaniu depresji w chorobie dwubiegunowej. Częstość występowania zdarzeń powiązanych z samobójstwem w ramieniu aktywnego leku w porównaniu z ramieniem placebo wynosiła 1,4% w porównaniu z 1,3% w badaniu schizofrenii, 1,0% w porównaniu z 0% w badaniu manii w chorobie dwubiegunowej i 1,1% w porównaniu z 0% w badaniu depresji w chorobie dwubiegunowej. W dodatkowym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia w badaniu depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej odnotowano 2 dodatkowe zdarzenia związane z samobójstwem u 2 pacjentów; 1 z tych w momencie zdarzenia był na kwetiapinie.

Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania

26-tygodniowe otwarte przedłużenie badań krótkotrwałych (n= 380 pacjentów), ze zmiennym dawkowaniem kwetiapiny w zakresie 400-800 mg/dobę, dostarczyło dodatkowych danych na temat bezpieczeństwa. U dzieci i młodzieży stwierdzono występowanie wzrostu ciśnienia krwi, a zwiększony apetyt, objawy pozapiramidowe i zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy występowały częściej niż u osób dorosłych (patrz punkty 4.4 i 4.8). Oceniając wagę ciała, po skorygowaniu względem prawidłowego wzrostu w dłuższym okresie czasu jako miarę istotnej klinicznie zmiany wykorzystano zwiększenie indeksu masy ciała (body mass index; BMI) o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego względem wartości wyjściowej; kryterium to spełniło 18,3% pacjentów leczonych kwetiapiną przez co najmniej 26 tygodni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym kwetiapina jest dobrze wchłaniana. Przyjmowanie pokarmu nie ma istotnego wpływu na biodostępność kwetiapiny. Maksymalne stężenie molowe aktywnego metabolitu, norkwetiapiny, w stanie stacjonarnym wynosi około 35% wartości uzyskiwanych dla kwetiapiny. Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa i proporcjonalna w zakresie dopuszczonych dawek.

Dystrybucja

Kwetiapina jw około 83 % wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Kwetiapina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie. Po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny, związki macierzyste w postaci niezmienionej wydalone są z moczem i kałem w mniej niż 5%. 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.

Około 73% radioaktywności jest wydalana w moczu i 21% w kale.

Wykazano, że kwetiapina i kilka jej metabolitów (w tym norkwetiapina) są słabymi inhibitorami izoenzymów cytochromu P450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4) w warunkach *in vitro*. Inhibicja CYP w warunkach *in vitro* obserwowana była wyłącznie w stężeniach około 5 do 50 razy wyższych w porównaniu do obserwowanych w osoczu dla zakresu dawki od 300 do 800 mg na dobę u ludzi. Na

podstawie tych wyników *in vitro* wydaje się mało prawdopodobne, aby stosowanie kwetiapiny jednocześnie z innymi lekami powodowało istotne klinicznie zahamowanie przez jeden produkt leczniczy metabolizmu drugiego produktu przy udziale cytochromu P450. Z badań na zwierzętach wynika, że kwetiapina może indukować enzymy grupy cytochromu P450. W badaniu swoistych interakcji u pacjentów psychiatrycznych, po podaniu kwetiapiny nie stwierdzono jednak wzrostu aktywności cytochromu P450.

Eliminacja

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i norkwetiapiny wynosi odpowiednio 7 i 12 godzin. Średnia molarna frakcja wolnej kwetiapiny i czynnego metabolitu w osoczu człowieka, norkwetiapiny, wynosi <5% wydalanej w moczu.

Szczególne grupy pacjentów

Płeć

Kinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny nie różni się u mężczyzn i kobiet.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min/1,73 m²) średni osoczowy klirens kwetiapiny był zmniejszony o około 25%, jednak indywidualne wartości klirensu zawierają się w zakresie dla osób zdrowych.

Zaburzenia czynności wątroby

Średni klirens osoczowy kwetiapiny zmniejsza się o około 25% u osób ze stwierdzonym upośledzeniem czynności wątroby (stabilna marskość poalkoholowa). Ponieważ kwetiapina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie, oczekuje się zwiększonego stężenia leku w osoczu w populacji osób z upośledzeniem czynności wątroby. U tych pacjentów może być konieczna modyfikacja dawkowania (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne uzyskano u 9 dzieci w wieku 10-12 lat i 12 nastolatków, którzy byli leczeni kwetiapiną i uzyskali stan stacjonarny przy dawce 400 mg dwa razy na dobę. W stanie stacjonarnym, normalizowane dawką stężenie w osoczu związku macierzystego, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) było na ogół zbliżone do występującego u osób dorosłych, chociaż C_{max} u dzieci było na górnej granicy zakresu stwierdzanego u osób dorosłych. AUC i C_{max} czynnego metabolitu, norkwetiapiny, były wyższe, odpowiednio o 62% i 49% u dzieci (10-12 lat), oraz 28% i 14% u młodzieży (13-17 lat), w porównaniu z osobami dorosłymi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak dowodów genotoksyczności w serii badań *in vitro* i *in vivo*. U zwierząt laboratoryjnych przy ekspozycji mającej znaczenie kliniczne obserwowano następujące nieprawidłowości, których dotychczas nie potwierdzono w długoterminowych badaniach klinicznych.

U szczurów obserwowano odkładanie barwnika w gruczole tarczowym, a u małp *Cynomolgus* – przerost komórek pęcherzykowych tarczycy, zmniejszenie stężenia T₃ w osoczu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek; u psów dochodziło do zmętnienia soczewki oka i zaćmy. (Zaćma/zmętnienie soczewek, patrz punkt 5.1).

W badaniu toksycznego wpływu na zarodek i płód u królików stwierdzano zwiększoną częstość występowania przykurczu nadgarstka/stępu u płodu. Objaw ten występował w obecności objawów oddziaływania leku na organizm matki, takich jak zmniejszony przyrost wagi ciała. Objawy występowały przy poziomach ekspozycji u matki podobnych lub nieco wyższych, jak te obserwowane u ludzi przy maksymalnej dawce terapeutycznej. Istotność tej obserwacji w odniesieniu do człowieka nie jest znana.

W badaniu płodności u szczurów obserwowane marginalne zmniejszenie płodności samców oraz cięże rzekome, wydłużone okresy międzyrujowe, wydłużenie czasu do spółkowania i zmniejszony odsetek ciąż. Objawy te są związane ze zwiększonymi stężeniami prolaktyny i nie mają bezpośredniego odniesienia do człowieka z uwagi na międzygatunkowe różnice w hormonalnej regulacji rozrodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Ketilept 25 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Powidon K-90

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Laktoza jednowodna (4 mg)

Celuloza mikrokrystaliczna

Otoczka: Opadry II 33G28523 White (triacetyna, makrogol 3350, laktoza jednowodna, tytanu dwutlenek (E171), hypromeloza).

Ketilept 100 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Powidon K-90

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Laktoza jednowodna (16 mg)

Celuloza mikrokrystaliczna

Otoczka: Opadry II 33G28523 White (triacetyna, makrogol 3350, laktoza jednowodna, tytanu dwutlenek (E171), hypromeloza).

Ketilept 200 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Powidon K-90

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Laktoza jednowodna (32 mg)

Celuloza mikrokrystaliczna

Otoczka: Opadry II 33G28523 White (triacetyna, makrogol 3350, laktoza jednowodna, tytanu dwutlenek (E171), hypromeloza).

Opadry II 33G24283 Pink (żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), triacetyna, makrogol 3350, laktoza jednowodna, tytanu dwutlenek (E 171), hypromeloza).

Ketilept 300 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Powidon K-90

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Laktoza jednowodna (48 mg)

Celuloza mikrokrystaliczna

Otoczka: Opadry II 33G28523 White (triacetyna, makrogol 3350, laktoza jednowodna, tytanu dwutlenek (E171), hypromeloza).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ketilept 25 mg, tabletki powlekane – 30, 50, 60, 70, 80, 90 lub 100 tabletek powlekanych w bezbarwnych, przezroczystych blistrach foliowych z PVC/PVDC/Aluminium lub 30 lub 60 tabletek powlekanych w butelkach z brązowego szkła (typ III) zamkniętych nakrętką z PE i umieszczonych w tekturowym pudełku.

Ketilept 100 mg, tabletki powlekane – 30, 50, 60, 70, 80, 90 lub 100 tabletek powlekanych w bezbarwnych, przezroczystych blistrach foliowych z PVC/PVDC/Aluminium lub 30 lub 60 tabletek powlekanych w butelkach z brązowego szkła (typ III) zamkniętych nakrętką z PE i umieszczonych w tekturowym pudełku.

Ketilept 200 mg, tabletki powlekane – 30, 50, 60, 70, 80, 90 lub 100 tabletek powlekanych w bezbarwnych, przezroczystych blistrach foliowych z PVC/PVDC/Aluminium lub 30 lub 60 tabletek powlekanych w butelkach z brązowego szkła (typ III) zamkniętych nakrętką z PE i umieszczonych w tekturowym pudełku.

Ketilept 300 mg, tabletki powlekane – 30, 50, 60, 70, 80, 90 lub 100 tabletek powlekanych w bezbarwnych, przezroczystych blistrach foliowych z PVC/PVDC/Aluminium lub 30 lub 60 tabletek powlekanych w butelkach z brązowego szkła (typ III) zamkniętych nakrętką z PE i umieszczonych w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Lek dostępny wyłącznie na receptę, po zweryfikowaniu rozpoznania przez specjalistę lub szpital, do stosowania pod stałym nadzorem specjalisty.

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

PROTERAPIA Spółka z o.o.
ul. 17 Stycznia 45 D
02-146 Warszawa

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ketilept 25 mg: 12963
Ketilept 100 mg: 12964
Ketilept 200 mg: 12966
Ketilept 300 mg: 12967

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.06.2007
21.06.2007/18.11.2011

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

30.07.2018