

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alcreno, 25 mg, tabletki powlekane
Alcreno, 100 mg, tabletki powlekane
Alcreno, 150 mg, tabletki powlekane
Alcreno, 200 mg, tabletki powlekane
Alcreno, 300 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny hemifumaranu).
Substancje pomocnicze: każda tabletki zawiera 13,3 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny hemifumaranu).
Substancje pomocnicze: każda tabletki zawiera 53,2 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny hemifumaranu).
Substancje pomocnicze: każda tabletki zawiera 79,8 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny hemifumaranu).
Substancje pomocnicze: każda tabletki zawiera 106,4 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny hemifumaranu).
Substancje pomocnicze: każda tabletki zawiera 159,6 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

25mg: różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe, powlekane tabletki gładkie po obu stronach.

100mg: żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe, powlekane tabletki gładkie po obu stronach.

150mg: blado-żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe, powlekane tabletki gładkie po obu stronach.

200mg: białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe, powlekane tabletki gładkie po obu stronach.

300mg: białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe, powlekane tabletki w kształcie kapsułki z wytłoczoną cyfrą „300” po jednej stronie i gładkie po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Kwetiapina wskazany jest u dorosłych:

- w leczeniu schizofrenii,
- w leczeniu afektywnej choroby dwubiegunowej, w tym:
 - umiarkowanych i ciężkich epizodów manii związanych z chorobą dwubiegunową,
 - dużych epizodów depresyjnych związanych z chorobą dwubiegunową,
 - w celu zapobiegania nawrotom epizodów manii lub depresji u pacjentów z chorobą dwubiegunową reagujących na leczenie kwetiapiną.

Tabletki leku Alcreno można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dla każdego wskazania schemat dawkowania jest inny. Należy dopilnować, aby pacjent otrzymał dokładne informacje dotyczące dawkowania odpowiednie dla jego choroby.

Dorośli

Leczenie schizofrenii:

W leczeniu schizofrenii produkt Alcreno należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową w ciągu pierwszych czterech dni leczenia wynosi: 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.) i 300 mg (dzień 4.) Począwszy od dnia 4. dawkę należy stopniowo zwiększać do zazwyczaj skutecznej dawki kwetiapiny 300 do 400 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 umiarkowanych do ciężkich epizodów manii związanych z chorobą dwubiegunową:

W leczeniu ciężkich epizodów manii związanych z chorobą dwubiegunową produkt Alcreno należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową w ciągu pierwszych czterech dni leczenia wynosi: 100 mg (dzień 1.), 200 mg (dzień 2.), 300 mg (dzień 3.) i 400 mg (dzień 4.). Możliwe jest dalsze zwiększanie dawki aż do 800 mg na dobę w 6. dniu leczenia, przy czym nie należy zwiększać dawki o więcej niż 200 mg na dobę.

W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta, dawkę można modyfikować w zakresie od 200 do 800 mg na dobę. Zwykle stosowana skuteczna dawka mieści się w przedziale pomiędzy 400 a 800 mg na dobę.

Leczenie ciężkich przypadków depresji związanych z chorobą dwubiegunową: Alcreno należy podawać raz dziennie przed snem. Całkowita dobową dawką w ciągu pierwszych czterech dni leczenia wynosi: 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.) i 300 mg (dzień 4.). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano dodatkowych korzyści w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 600 mg w porównaniu z grupą otrzymującą dawkę 300 mg (patrz punkt 5.1). Obserwowano dodatkowe korzyści u indywidualnych pacjentów otrzymujących dawkę 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być podawane pod kontrolą lekarzy doświadczonych w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Odnośnie tolerancji badania kliniczne wykazały, że można rozważyć zmniejszenie dawki do minimum 200 mg u indywidualnych pacjentów.

Zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej: w celu zapobiegania nawrotom manii, epizodów mieszanych lub depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej u pacjentów, u których leczenie przyniosło oczekiwany skutek należy kontynuować terapię tą samą dawką. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta, dawkę można modyfikować w zakresie od 300 do 800 mg dwa razy na dobę. Ważne jest stosowanie najmniejszej skutecznej dawki w trakcie leczenia podtrzymującego.

Osoby w podeszłym wieku

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych lek Alcreno u osób w podeszłym wieku należy stosować z dużą ostrożnością szczególnie w początkowym okresie leczenia. Tempo zwiększania dawki powinno być wolniejsze, a dobowe dawki terapeutyczne powinny być mniejsze niż te stosowane u młodszych pacjentów, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta. Średni klirens kwetiapiny był zmniejszony od 30 do 50% u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku u pacjentów powyżej 65 lat z epizodami depresji w ramach afektywnej choroby dwubiegunowej nie zostało ocenione.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Alcreno ze względu na brak danych dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej. Dane dostępne z placebo-kontrolowanych badań klinicznych przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Kwetiapina jest w dużym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego produkt leczniczy Alcreno należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie leczenia. Zalecana dawka początkowa wynosi 25 mg na dobę. Dawkę tę powinno się zwiększać o 25 lub 50 mg na dobę, aż do osiągnięcia dawki skutecznej, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Jednoczesne podawanie inhibitorów cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy HIV, azolowych preparatów przeciwgrzybiczych, erytromycyny, klarytromycyny lub nefazodonu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ kwetiapina wskazana jest w leczeniu wielu chorób, profil bezpieczeństwa powinien być określony w oparciu o indywidualne rozpoznanie i stosowaną u pacjenta dawkę.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania kwetiapiny u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne z kwetiapiną wykazały, że poza znanym profilem bezpieczeństwa określonym u dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane występowały z większą częstością u dzieci i młodzieży niż u dorosłych (zwiększony apetyt, podwyższone stężenie prolaktyny w surowicy, wymioty, nieżyt nosa oraz omdlenia) lub których wystąpienie miało różne konsekwencje w tej grupie wiekowej (oraz objawy pozapiramidowe i drażliwość) oraz stwierdzono występowanie objawu nie obserwowanego wcześniej u dorosłych (wzrost ciśnienia krwi). Zaobserwowano również zmiany w wynikach badań czynności tarczycy.

Ponadto wpływ długoterminowego leczenia kwetiapiną, trwającego dłużej niż 26 tygodni, na wzrost i dojrzewanie nie był badany. Długotrwałe konsekwencje dla rozwoju poznawczego nie są znane.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży, przyjmowanie kwetiapiny wiązało się z zwiększoną częstością (w porównaniu z placebo) występowania objawów pozapiramidowych (EPS) u pacjentów leczonych na schizofrenię, manię i depresję w przebiegu choroby dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

Samobójstwo/ myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja w przebiegu choroby dwubiegunowej jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samouszkodzeń i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej klinicznie remisji choroby. Poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych lub więcej tygodni leczenia i w związku z tym pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw może zwiększać się we wczesnej fazie poprawy stanu klinicznego pacjenta.

Dodatkowo lekarz powinien rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym przerwaniu stosowania kwetiapiny, z powodu znanych czynników ryzyka związanych z leczoną chorobą. Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywana 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 u pacjentów z ciężką depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u dorosłych pacjentów (młodszych niż 25 lat), którzy byli leczeni kwetiapiną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 3,0% vs 0%). W populacyjnym badaniu retrospektywnym, oceniającym stosowanie kwetiapiny w leczeniu pacjentów z ciężką depresją wykazano zwiększone ryzyko samouszkodzenia i prób samobójczych u pacjentów w wieku od 25 do 64 lat, u których w wywiadzie nie występowały zdarzenia związane z samouszkodzeniami podczas stosowania kwetiapiny z innymi lekami przeciwdepresyjnymi.

Ryzyko metaboliczne

Biorąc pod uwagę obserwowane ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmiany masy ciała, stężenia glukozy (patrz hiperglikemia) i lipidów we krwi obserwowane w przebiegu badań klinicznych, należy kontrolować parametry metaboliczne pacjentów na początku leczenia i oceniać je regularnie w trakcie terapii. Jeśli wystąpi pogorszenie tych parametrów, należy wówczas wdrożyć odpowiednie postępowanie, zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną (patrz także punkt 4.8).

Objawy pozapiramidowe

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u dorosłych pacjentów, stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością objawów pozapiramidowych (ang. *Extrapyramidal Syndrome* EPS) w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych z powodu ciężkich epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej i dużych zaburzeń depresyjnych (patrz punkt 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 niemożliwością siedzenia lub stania w miejscu. Objawy te są bardziej prawdopodobne w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których rozwiną się te objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Dyskinezy późne

Jeśli wystąpią oznaki i objawy późnych dyskinez, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kwetiapiny. Objawy dyskinez późnych mogą się nasilić lub nawet pojawić się dopiero po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8.)

Senność i zawroty głowy

Stosowanie produktu Alcreno jest związane z występowaniem senności i podobnych 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, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt przez okres minimum 2 tygodni od pojawienia się senności lub do czasu poprawy objawów; konieczne może być rozważenie przerwania leczenia.

Niedociśnienie ortostatyczne

Leczeniu kwetiapiną towarzyszyło niedociśnienie ortostatyczne i związane z tym zawroty głowy (patrz punkt 4.8), które podobnie jak senność występują 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 ostrożnie stosować u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu, a także w przypadku innych stanów predysponujących do niskiego ciśnienia tętniczego.

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

Zespół bezdechu sennego

Zespół bezdechu sennego opisywano u pacjentów leczonych kwetiapiną. U pacjentów, którzy przyjmują jednocześnie leki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy oraz którzy mieli w przeszłości bezdech senny lub są narażeni na wystąpienie bezdechu sennego, np. osoby z nadwagą/otyłością lub mężczyźni, kwetiapina powinna być stosowana z zachowaniem ostrożności.

Napady padaczki

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

Złośliwy zespół neuroleptyczny

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

Ciężka neutropenia i agranulocytoza

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 występowania neutropenii od przyjmowanej dawki. Niektóre przypadki w okresie po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu zakończyły się zgonem. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka są mała liczba leukocytów przed rozpoczęciem leczenia oraz wywołana przez leki neutropenia w wywiadzie. Jednakże, w niektórych przypadkach neutropenia wystąpiła u pacjentów bez istniejących czynników ryzyka. Należy przerwać leczenie kwetiapiną, jeśli liczba neutrofilów wynosi $<1,0 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjenta w celu wykrycia wczesnych objawów infekcji i kontrolować liczbę neutrofilów (aż ich liczba zwiększy się ponad $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

Możliwość neutropenii należy brać pod uwagę u pacjentów, u których pojawiło się zakażenie lub gorączka, zwłaszcza jeśli nie stwierdza się u nich jawnego czynnika (czynników) predysponującego. Należy wówczas postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną.

Pacjentom należy zalecić natychmiastowe zgłaszanie objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych wskazujących na agranulocytozę lub zakażenie (tj. gorączka, osłabienie, letarg lub ból gardła), występujących w dowolnym czasie trwania leczenia kwetiapiną. U tych pacjentów należy niezwłocznie oznaczyć liczbę krwinek białych i bezwzględną liczbę neutrofilów, zwłaszcza jeśli nie stwierdza się u nich czynników sprzyjających opisanym zaburzeniom.

Działanie antycholinergiczne (muskarynowe)

Norkwetiapina, będąca czynnym metabolitem kwetiapiny, wykazuje umiarkowane do silnego powinowactwo do różnych podtypów receptorów muskarynowych. Przyczynia się to do występowania działań niepożądanych

związanych z działaniem antycholinergicznym, jeśli kwetiapina jest stosowana w zalecanych dawkach, w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu antycholinergicznym oraz w przypadku przedawkowania. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki o działaniu antycholinergicznym (muskarynowym). Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z występującym aktualnie lub w przeszłości zatrzymaniem moczu, z klinicznie istotnym przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością jelit lub podobnymi schorzeniami, ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub jaskrą (patrz punkty 4.5, 4.8, 5.1 i 4.9).

Interakcje

Patrz punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie produktu Alcreno z silnymi induktorami enzymów wątrobowych, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, znacząco zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia produktem Alcreno.

U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe, leczenie produktem Alcreno można rozpocząć tylko, gdy w opinii lekarza korzyści wynikające z leczenia produktem Alcreno przewyższają ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym aktywność enzymów wątrobowych. Ważne, aby zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywać stopniowo i, jeśli jest to konieczne, zastąpić go lekiem nie wpływającym na enzymy wątrobowe (np. walproinian sodu).

Masa ciała

U pacjentów przyjmujących kwetiapinę stwierdzano przyrost 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 predysponującym. Zaleca się odpowiedni monitoring kliniczny, zgodny z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych. Pacjenci stosujący jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym kwetiapinę, powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia oznak i objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą lub wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy powinni być regularnie kontrolowani pod kątem pogorszenia kontroli stężenia glukozy. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

Lipidy

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

Wydłużenie odstępu QT

Dane z badań klinicznych i ze stosowania kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie potwierdziły związku kwetiapiny z trwałym wydłużeniem odstępu QT. Z danych otrzymanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wynika, że wydłużenie odstępu QT miało miejsce po zastosowaniu dawki terapeutycznej (patrz punkt 4.8), jak również 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 lub z lekami neuroleptycznymi, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia serca, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

Kardiomiopatia i zapalenie mięśnia sercowego

Rozwój kardiomiopatii i zapalenia mięśnia sercowego notowano w trakcie badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii lub zapalenia mięśnia sercowego należy rozważyć przerwanie leczenia kwetiapiną.

Ciężkie skórne reakcje niepożądane

W trakcie leczenia kwetiapiną bardzo rzadko zgłaszano ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczną nekrolizę naskórka (TEN) i reakcję na lek z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Blizny często występują jako połączenie następujących objawów: rozległa wysypka skórna lub złuszczone zapalenie skóry, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych i możliwa eozynofilia. Jeśli pojawią się oznaki i objawy wskazujące na te ciężkie reakcje skórne, należy natychmiast odstawić kwetiapinę i rozważyć alternatywne leczenie.

Objawy odstawienia

Po nagłym zaprzestaniu podawania dużych dawek leków przeciwpsychotycznych opisywano ostre objawy odstawienia, w tym bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunkę, wymioty, zawroty głowy i rozdrażnienie. Dlatego zaleca się stopniowe odstawianie kwetiapieny przez okres przynajmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z objawami psychicznymi w przebiegu chorób otępiennych

Produkt leczniczy Alcreno nie jest zatwierdzony do leczenia objawów psychicznych w przebiegu chorób otępiennych.

W randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach u pacjentów z objawami psychicznymi w przebiegu choroby otępiennej, po zastosowaniu niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych obserwowano 3-krotne zwiększenie ryzyka powikłań dotyczących układu naczyniowego mózgu. Mechanizm takiego działania nie jest znany. Nie można wykluczyć ryzyka podobnego działania innych leków przeciwpsychotycznych lub w innych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Alcreno u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu.

Metaanaliza dotycząca atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychicznymi w przebiegu choroby otępiennej występuje większe ryzyko zgonu niż w grupie otrzymującej placebo. Jednakże w dwóch 10-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzonych w takiej samej grupie pacjentów (n=710, średnia wieku 83 lata, grupa wiekowa 56-99 lat) wskaźnik śmiertelności w grupie leczonej produktem Alcreno wyniósł 5,5% w porównaniu do 3,2% w grupie otrzymującej placebo. Przyczyny śmierci pacjentów były różne, odpowiadały spodziewanym dla tej populacji.

Pacjenci w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona/parkinsonizm

W populacyjnym badaniu retrospektywnym, oceniającym stosowanie kwetiapieny w leczeniu pacjentów z epizodami ciężkiej depresji wykazano zwiększone ryzyko zgonu podczas stosowania kwetiapieny u pacjentów w wieku > 65 lat. Nie obserwowano tego związku po wykluczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona z analizy. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania kwetiapieny pacjentom w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona.

Zaburzenia połykania

Notowano przypadki zaburzeń połykania u pacjentów przyjmujących kwetiapinę (patrz punkt 4.8). Dlatego należy zachować ostrożność przy podawaniu kwetiapieny pacjentom z ryzykiem zachłystowego zapalenia płuc.

Zaparcie i niedrożność jelit

Zaparcie stanowi czynnik ryzyka dla niedrożności jelita. Oba zaburzenia notowano podczas stosowania kwetiapieny (patrz punkt 4.8). W doniesieniach znalazły się przypadki zakończone zgonem u pacjentów z dużym ryzykiem niedrożności jelit, w tym otrzymujących jednocześnie wiele leków zmniejszających motorykę jelit i (lub) którzy mogli nie zgłaszać objawów zaparcia. U pacjentów z niedrożnością jelit należy wdrożyć odpowiednie, pilne postępowanie i uważnie kontrolować ich stan.

Zatorowość żylna

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte

czynniki ryzyka zakrzepicy z zatorami w układzie żylnym, z tego względu przed rozpoczęciem leczenia oraz w jego trakcie należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

Zapalenie trzustki

Przypadki zapalenia trzustki zgłaszano zarówno podczas badań klinicznych jak i po wprowadzeniu leku do obrotu. Wśród zgłoszeń po wprowadzeniu leku do obrotu wielu pacjentów wykazywało obecność czynników, które uważa się związane z występowaniem zapalenia trzustki takich jak podwyższony poziom triglicerydów (patrz punkt 4.4.), obecność kamieni żółciowych i spożycie alkoholu, przy czym nie we wszystkich przypadkach nastąpiło zakłócenie czynnikami ryzyka.

Dodatkowe informacje

Dane dotyczące stosowanych jednocześnie produktu Alcreno i kwasu walproinowego lub litu w ostrych epizodach manii z umiarkowanym i ciężkim nasileniem są ograniczone, jednak terapia łączna była dobrze tolerowana (patrz punkt 4.8 i 5.1). Z danych wynika, że w 3. tygodniu występuje efekt addycyjny.

Laktoza

Alcreno zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Nieprawidłowe stosowanie i nadużywanie

Zgłaszano przypadki nieprawidłowego stosowania oraz nadużywania leku. Należy zachować ostrożność przepisując lek pacjentom z historią nadużywania leków i alkoholu w wywiadzie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Biorąc pod uwagę wpływ kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi działającymi ośrodkowo lub z alkoholem.

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

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest enzymem w głównej mierze odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny z udziałem cytochromu P450. W badaniach interakcji na zdrowych ochotnikach, jednoczesne stosowanie kwetiapiny (25 mg) i ketokonazolu (inhibitor CYP3A4) prowadziło do wzrostu od 5- do 8- krotnego AUC kwetiapiny. Dlatego też jednoczesne stosowanie kwetiapiny i inhibitora CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia kwetiapiną.

W badaniu z udziałem pacjentów, u których stosowano dawki wielokrotne, prowadzonym w celu określenia farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed leczeniem i podczas leczenia karbamazepiną (znany induktor enzymów wątrobowych), jednoczesne podawanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Zwiększenie klirensu powodowało zmniejszenie dostępności układowej kwetiapiny (mierzonej jako AUC) do średnio 13% dostępności obserwowanej podczas stosowania samej kwetiapiny; chociaż u niektórych pacjentów obserwowano silniejszy efekt. W wyniku tej interakcji może dojść do zmniejszenia stężenia kwetiapiny w osoczu, co może wpłynąć na skuteczność leczenia kwetiapiną. Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (induktor enzymów mikrosomalnych) prowadziło do znacznego zwiększenia klirensu kwetiapiny (w przybliżeniu 450%). U pacjentów stosujących induktory enzymów wątrobowych leczenie kwetiapiną powinno być rozpoczynane tylko wtedy, gdy lekarz określi, że korzyści wynikające z terapii przewyższają ryzyko wynikające z przerwania leczenia induktorami enzymów wątrobowych. Ważne, aby jakiegokolwiek zmiany w leczeniu induktorami enzymów wątrobowych były wprowadzane stopniowo i, jeśli jest to konieczne, należy je zastąpić substancją bez właściwości indukujących (np. sodu walproinian) (patrz także punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z przeciwdepresyjną imipraminą (znany inhibitorem CYP 2D6) lub fluoksetyną (znany inhibitorem CYP 3A4 i CYP 2D6) nie wykazywało znaczącego wpływu na farmakokinetykę kwetiapiny.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z przeciwpsychotycznym rysperydonem lub haloperydolem nie zmieniały znacząco parametrów farmakokinetycznych kwetiapiny. Jednakże jednoczesne stosowanie kwetiapiny i tiorydazyny zwiększało klirens kwetiapiny o około 70%.

Jednoczesne podawanie kwetiapiny z cymetydyną nie wykazywało znaczącego wpływu na farmakokinetykę kwetiapiny.

Farmakokinetyka soli litu nie ulegała zmianie podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu oceniającym stosowanie litu i kwetiapiny w porównaniu do placebo oraz kwetiapiny u dorosłych pacjentów z ostrymi epizodami manii, obserwowano wyższą częstotliwość występowania zdarzeń pozapiramidowych (w szczególności drżenia), senności i zwiększenia masy ciała w grupie otrzymującej lit jako leczenie uzupełniające, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo jako leczenie uzupełniające (patrz punkt 5.1).

Farmakokinetyka sodu walproinianu i kwetiapiny nie uległa istotnym klinicznie zmianom w przypadku ich jednoczesnego stosowania. Badanie retrospektywne dzieci i młodzieży otrzymujących walproinian i kwetiapinę w monoterapii lub w skojarzeniu wykazało częstsze występowanie leukopenii i neutropenii w grupie poddanej leczeniu skojarzonemu niż w grupie monoterapii. Nie prowadzono badań interakcji z lekami często stosowanymi w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego.

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

Odnotowano zgłoszenia fałszywych wyników testów immunologicznych dla metadonu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów przyjmujących kwetiapinę.

W razie wątpliwości odnośnie wyników takich testów zalecane jest przeprowadzenie dodatkowych badań z użyciem odpowiednich technik chromatograficznych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Pierwszy trymestr

Umiarkowana ilość opublikowanych danych dotyczących kobiet w ciąży otrzymujących kwetiapinę (tzn. od 300 do 1000 przypadków), również pojedyncze zgłoszenia i niektóre badania obserwacyjne, nie wskazują na zwiększenie ryzyka wad rozwojowych, spowodowanych leczeniem. Jednak wszystkie dostępne dane nie stanowią podstawy do sformułowania ostatecznego wniosku. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Dlatego kwetiapinę należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy korzyści uzasadniają możliwe ryzyko.

Trzecie trymestr

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym kwetiapiny) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienne o różnym nasileniu i czasie trwania. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia karmienia. Dlatego należy starannie kontrolować stan noworodków.

Karmienie piersią

Bardzo ograniczone dane z opublikowanych doniesień okazały się niejednoznaczne w odniesieniu do przenikania kwetiapiny stosowanej w dawkach leczniczych do mleka kobiecego. Ze względu na brak jednoznacznych danych należy podjąć decyzję, czy pacjentka powinna przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie kwetiapiną, przy uwzględnieniu korzyści z karmienia dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie oceniano wpływu kwetiapiny na płodność u ludzi. U szczurów obserwowano działania wynikające ze zwiększonego stężenia prolaktyny, chociaż nie można ich odnieść bezpośrednio do ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwane maszyn

Kwetiapina może wpływać na czynności wymagające uwagi, w związku z jej działaniem na ośrodkowy układ nerwowy. Dlatego należy ostrzec pacjentów przed prowadzeniem pojazdów i obsługą maszyn do czasu poznania ich reakcji na lek.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia kwetiapiną ($\geq 10\%$) były senność, zawroty głowy, ból głowy, suchość w ustach, objawy odstawienne, zwiększenie stężenia trójglicerydów w surowicy, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL), spadek stężenie cholesterolu HDL, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie stężenia hemoglobiny oraz objawy pozapiramidowe.

Wystąpienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny zestawiono poniżej (Tabela 1) zgodnie z zaleceniami CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) III Working Group 1995.

Tabela 1. Działania niepożądane związane z leczeniem kwetiapiną

Częstość występowania została sklasyfikowana w sposób następujący: 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 może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny ²²	Leukopenia ^{1,28} , zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie liczby eozynofili ²⁷	Neutropenia ¹ , małopłytkowość, 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 T4 ²⁴ , zmniejszenie stężenia wolnej T4 ²⁴ , zmniejszenie stężenia całkowitej T ₃ ²⁴ , zwiększenie stężenia TSH ²⁴	Zmniejszenie stężenia wolnej T3 ²⁴ , niedoczynność tarczycy ²¹		Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy ^{10,30} Zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (przeważnie	Zwiększenie apetytu, Zwiększenie stężenia glukozy we krwi do poziomu hiperglikemii ^{6,30}	Hiponatremia ¹⁹ , cukrzyca ^{1,5} Zaostrzenie istniejącej cukrzycy	Zespół metaboliczny ⁹		

	frakcji LDL) ^{11,30} Zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu ^{17,30} , zwiększenie masy ciała ^{8,30}					
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Niezwykłe sny i koszmary senne, myśli samobójcze i zachowania samobójcze ²⁰		Somnambulizm oraz pokrewne reakcje i zachowania, takie jak mówienie przez sen oraz związane ze snem zaburzenia odżywiania		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Zawroty głowy ^{4,16} , senność ^{2,16} , ból głowy, objawy pozapiramidowe ^{1,21}	Dyzartria	Drgawki ¹ , zespół niespokojnych nóg, późne dyskinezy ^{1,5} , omdlenia ^{4,16} stan splątania			
<i>Zaburzenia serca</i>		Częstoskurcz ⁴ , kołatanie serca ²³	Wydłużenie odstępu QT ^{1,12,18} , bradykardia ³²			Kardiomiopatia, zapalenie mięśnia
<i>Zaburzenia oka</i>		Niewyraźne widzenie				
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Niedociśnienie ortostacyjne ^{4,16}		Żylna choroba zakrzepowozatorowa ¹		Udar mózgu ³³
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		Duszność ²³	Nieżyt nosa			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Suchość w jamie ustnej	Zaparcia, niestrawność, wymioty ²⁵	Dysfagia ⁷	Zapalenie trzustki ¹ , niedrożność jelit		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy ³ Zwiększenie aktywności GGT w surowicy ³	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) w surowicy ³	Żółtaczka ⁵ , zapalenie wątroby		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>				Obrzęk naczynioruchowy ⁵ , zespół Stevensa-Johnsona ⁵		Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy

						wy, wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) ³³ , zapalenie naczyń krwionośnych skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Rabdomioliza	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zatrzymanie moczu			
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy						Noworodkowy zespół odstawienia ³¹
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia seksualne	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia miesiączkowania		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy odstawienia (przerwania podawania) ^{1,9}	Łagodna astenia, obrzęki obwodowe, drażliwość, gorączka		Złośliwy zespół neuroleptyczny ¹ , hipotermia		
Badania diagnostyczne				Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi ¹⁴		

(1) patrz punkt 4.4

(2) Senność może wystąpić, zwykle podczas pierwszych dwóch tygodni od rozpoczęcia zażywania leku i na ogół ustępuje w trakcie długotrwałego stosowania kwetiapiny.

(3) Obserwowano bezobjawowe zwiększenie (od wartości normalnych do > 3x górna granica normy dla każdego pomiaru) aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) oraz GGTP u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Wzrost ten był odwracalny po zaprzestaniu leczenia kwetiapiną.

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

(5) Częstość tych działań niepożądanych wyliczono wyłącznie na podstawie danych po wprowadzeniu leku do obrotu.

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

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

(8) Określono na podstawie 7% wzrostu w stosunku do wyjściowej masy ciała. Występuje zwłaszcza podczas pierwszych tygodni leczenia u osób dorosłych.

- (9) Najczęściej występującymi objawami odstawienia obserwowanymi w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość ich występowania zmniejszyła się znacząco po tygodniu od przerwania leczenia.
- (10) Stężenie triglicerydów >200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 lat) lub 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) przynajmniej w jednym badaniu (pacjenci <18 lat)
- (11) Stężenie cholesterolu >240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 lat) lub 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) przynajmniej w jednym badaniu (pacjenci <18 lat)
Wzrost stężenia cholesterolu LDL ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) obserwowano bardzo często.
U pacjentów, u których zaobserwowano taki wzrost, wartość ta wzrastała średnio o 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l)
- (12) Patrz tekst poniżej.
- (13) Liczba płytek $\leq 100 \times 10^9$ /l przynajmniej w jednym badaniu.
- (14) Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej raportowane w badaniach klinicznych niezwiązane z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.
- (15) Stężenie prolaktyny (pacjenci > 18 lat): >20 $\mu\text{g/l}$ (>869,56 pmol/l) u mężczyzn, >30 $\mu\text{g/l}$ (>1304,34 pmol/l) u kobiet w dowolnym momencie.
- (16) Może prowadzić do upadków
- (17) Stężenie cholesterolu HDL: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) u mężczyzn, <50 mg/dl (1,282 mmol/l) u kobiet w dowolnym momencie.
- (18) Pacjenci, u których stwierdzono odstęp QT w zakresie od <450 msec do ≥ 450 msec ze zwiększeniem o ≥ 30 msec. W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny średnia zmiana i zakres pacjentów, u których nastąpiło znaczące klinicznie zwiększenie odstępu jest porównywalne z wynikiem grupy placebo.
- (19) zmiana od > 132 mmol/l do ≤ 132 mmol/l przynajmniej w jednym badaniu
- (20) przypadki myśli i zachowań samobójczych odnotowano w trakcie leczenia kwetiapiną lub w krótkim okresie po zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 4.4 i 5.1).
- (21) patrz punkt 5.1
- (22) spadek stężenia hemoglobiny do poziomu $\leq 13\text{g/dl}$ (8,07 mmol/l) u mężczyzn, $\leq 12\text{g/dl}$ (7,45 mmol/l) u kobiet przynajmniej w jednym badaniu odnotowano u 11% pacjentów leczonych kwetiapiną we wszystkich badaniach w tym w badaniach dodatkowych prowadzonych metodą otwartą. Dla tych pacjentów średni maksymalny spadek stężenia hemoglobiny w każdym badaniu wyniósł 1,50 g/dl.
- (23) działania te często towarzyszyły przypadkom tachykardii, zawrotom głowy, hipotonii ortostatycznej i/lub pierwotnym chorobom serca i układu oddechowego
- (24) Na podstawie różnicy pomiędzy wartościami prawidłowymi a potencjalnie istotnymi klinicznie wartościami w każdym pomiarze po rozpoczęciu leczenia we wszystkich badaniach. Różnice w pomiarze całkowitego T₄, wolnej frakcji T₄, całkowitego T₃ i wolnej frakcji T₃ zostały określone jako < 0,8x LLN (pmol/l) a różnica dla TSH jako > 5mIU/l w każdym pomiarze.
- (25) Na podstawie zwiększonej częstości wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
- (26) Różnica w liczbie neutrofilii od $\geq 1,5 \times 10^9$ /l dla wartości prawidłowych do < $0,5 \times 10^9$ /l w każdym pomiarze w trakcie leczenia oraz w oparciu o wyniki pacjentów z ciężką neutropenią (< $0,5 \times 10^9$ /l) oraz zakażeniem w czasie wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny (patrz punkt 4.4).
- (27) Na podstawie różnicy pomiędzy wartościami prawidłowymi a potencjalnie istotnymi klinicznie wartościami w każdym pomiarze po rozpoczęciu leczenia we wszystkich badaniach. Różnica w liczbie eozynofili określona na poziomie $> 1 \times 10^9$ eozynofili/l w każdym pomiarze
- (28) Na podstawie różnicy pomiędzy wartościami prawidłowymi a potencjalnie istotnymi klinicznie wartościami w każdym pomiarze po rozpoczęciu leczenia we wszystkich badaniach. Różnica w liczbie leukocytów określona na poziomie $\leq 3 \times 10^9$ leukocytów/l w każdym pomiarze
- (29) Na podstawie zgłoszeń przypadków zespołu metabolicznego ze wszystkich badań z zastosowaniem kwetiapiny
- (30) U niektórych pacjentów w trakcie badań klinicznych zaobserwowano pogorszenie więcej niż jednego z czynników metabolicznych takich jak: masa ciała, stężenia glukozy oraz lipidów we krwi (patrz punkt 4.4).
- (31) Patrz punkt 4.6

(32) Może wystąpić w trakcie rozpoczynania leczenia lub wkrótce po jego rozpoczęciu i być związana z niedociśnieniem i (lub) omdleniem. Częstość obliczona w oparciu o raporty działań niepożądanych dotyczących bradykardii i związanych z nią epizodów we wszystkich badaniach klinicznych z kwetiapiną.

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

Podczas leczenia lekami neuroleptycznymi obserwowano przypadki wydłużenia odstępu QTc, przedsionkowych zaburzeń rytmu nagłych niespodziewanych zgonów, zatrzymania akcji serca, częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes* odnotowano przy jednoczesnym stosowaniu neuroleptyków i są one uważane za efekty klasy .

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

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tych samych działań niepożądanych, które zostały opisane powyżej dla dorosłych. Poniżej podsumowano działania niepożądane, które mogą wystąpić częściej u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub których nie stwierdzono u pacjentów dorosłych.

Tabela 2. Działania niepożądane u dzieci i młodzieży związane z leczeniem kwetiapiną, które występują częściej niż u dorosłych lub nie były obserwowane w populacji pacjentów dorosłych

Częstość występowania została sklasyfikowana w sposób następujący: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do <1/10), niezbyt często (>1/1000 do <1/100), rzadko (>1/10000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10000)

Klasyfikacja układów narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu wewnątrzwydzielniczego	Zwiększenie stężenia prolaktyny ¹	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie apetytu	
Zaburzenia układ nerwowy	Objawy pozapiramidowe ^{3,4}	Omdlenia
Zaburzenia naczyniowe	Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi ²	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Nieżyt nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Drażliwość ³

(1) Stężenie prolaktyny (pacjenci <18 lat): > 20µg/l (>869,56 pmol/l) u chłopców, > 26 µg/l (1130,428 pmol/l) u dziewczynek w dowolnym momencie. Wzrost stężenie prolaktyny > 100 µg/l zanotowano u mniej niż 1% pacjentów

(2) W oparciu o zmiany powyżej klinicznie istotnego progu (na podstawie kryteriów Narodowego Instytutu Zdrowia) lub zwiększenie >20 mmHg ciśnienia skurczowego, lub >10 mmHg ciśnienia rozkurczowego w jakimkolwiek pomiarze w dwóch ostrych (3-6 tygodni) badaniach kontrolowanych placebo u dzieci i młodzieży

(3) Uwaga: Częstość występowania jest zbliżona do obserwowanej u dorosłych, jednak u dzieci i młodzieży może wynikać z innych uwarunkowań klinicznych niż u dorosłych.

(4) Patrz punkt 5.1

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: +48 22 49 21 301

Fax: +48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Opisywane objawy przedmiotowe i podmiotowe na ogół odpowiadały nasilonemu znanemu działaniu farmakologicznemu substancji czynnej i obejmowały senność i sedację, tachykardię, niedociśnienie i efekty antycholinergiczne.

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

U pacjentów z uprzednio istniejącymi ciężkimi chorobami sercowo-naczyniowymi może być zwiększone ryzyko wystąpienia objawów przedawkowania (patrz punkt 4.4 Niedociśnienie ortostatyczne).

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Brak swoistej odtrutki dla kwetiapiny. W przypadkach ciężkiego zatrucia należy uwzględnić możliwość jednoczesnego zatrucia kilkoma lekami; zalecane jest zastosowanie procedur intensywnej opieki medycznej, w tym uzyskanie i utrzymanie drożności dróg oddechowych, zapewnienie odpowiedniego natlenowania i wentylacji, monitorowanie i podtrzymanie czynności układu sercowo-naczyniowego.

Na podstawie opublikowanych danych wiadomo, że pacjenci z zespołem majaczeniowym i pobudzeniem oraz ewidentnym zespołem antycholinergicznym mogą być leczeni fizostygmą w dawce 1-2 mg (z ciągłym monitorowaniem EKG). Nie jest to zalecane jako leczenie standardowe, ze względu na potencjalny ujemny wpływ fizostygminy na przewodnictwo wewnątrzsercowe. Fizostygmina może być stosowana, jeśli u pacjenta nie występują żadne zaburzenia w zapisie EKG. Nie należy stosować fizostygminy w przypadku zaburzeń rytmu, jakiegokolwiek bloku serca lub poszerzenia zespołu QRS.

Chociaż nie badano zapobiegania wchłonięciu leku po przedawkowaniu w przypadku ciężkiego zatrucia, jeśli możliwe wskazane jest wykonanie płukania żołądka w trakcie godziny od przyjęcia leku. Należy również rozważyć podanie węgla aktywowanego.

W przypadku przedawkowania kwetiapiny, odporne na leczenie niedociśnienie należy leczyć takimi środkami jak dożylnie podawane płyny i/lub leki sympatykomimetyczne (należy unikać stosowania epinefryny i dopaminy, ponieważ beta-stymulacja może nasilić niedociśnienie w przypadku wywołanej przez kwetiapinę blokady receptorów alfa).

Ścisły nadzór medyczny z monitorowaniem pacjenta należy kontynuować aż do powrotu do zdrowia pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, diazepiny, oksazepiny i tiazepiny.
Kod ATC: N05A H04

Mechanizm działania

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej aktywny metabolit, norkwetiapina, oddziałuje z wieloma receptorami dla neuroprzekaźników. Kwetiapina i norkwetiapina wykazuje większe powinowactwo do receptorów serotoninowych (5HT₂) i dopaminowych D₁ i D₂ w mózgu. Uważa się, że taki rodzaj antagonizmu receptorowego z większą selektywnością wobec 5HT₂ względem receptorów D₂ jest odpowiedzialny za kliniczne właściwości przeciwpsychotyczne kwetiapiny oraz jej niewielki wpływ na powstawanie pozapiramidowych działań niepożądanych w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują zauważalnego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, ale mają duże powinowactwo do receptorów histaminergicznych oraz alfa1-adrenergicznych i umiarkowane powinowactwo do receptorów alfa2-adrenergicznych. Kwetiapina ma również niskie lub nie ma powinowactwa do receptorów muskarynowych, natomiast norkwetiapina wykazuje średnie do dużego powinowactwo do różnych receptorów muskarynowych, co może tłumaczyć działanie antycholinergiczne (muskarynowe). Hamowanie przez norkwetiapinę czynnika transportującego norepinefrynę (NET) oraz jej częściowe działanie agonistyczne na receptory 5HT_{1A} może przyczyniać się do skuteczności terapeutycznej kwetiapiny jako leku przeciwdepresyjnego.

Działanie farmakodynamiczne

Kwetiapina wykazuje aktywność przeciwpsychotyczną w testach, m.in. w teście odruchu unikania. Kwetiapina hamuje także działanie agonistów dopaminy, co można zbadać testami behawioralnymi lub elektrofizjologicznymi. Zwiększenie stężenia metabolitów dopaminy jest neurochemicznym wskaźnikiem blokady receptorów D₂.

Z badań przedklinicznych, w których oceniano ryzyko wywołania objawów pozapiramidowych wynika, że kwetiapina w przeciwieństwie do standardowych leków przeciwpsychotycznych ma właściwości atypowe. Podczas długotrwałego stosowania kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów D₂. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie kataleptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D₂. Podczas długookresowego stosowania kwetiapina wybiórczo hamuje przewodnictwo w neuronach układu limbicznego, wywołując blokadę depolaryzacyjną szlaku mezolimbicznego A10, ale nie wpływając na zawierające dopaminę neurony układu nigrostriatalnego A9. Ponadto zarówno po ostrym, jak i długotrwałym podawaniu kwetiapina w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małp rodzaju *Cebus* uwrażliwionych na działanie neuroleptyków poprzez podawanie haloperydolu (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia

Wyniki trzech badań klinicznych kontrolowanych przy użyciu placebo przeprowadzonych u pacjentów ze schizofrenią z użyciem różnych dawek kwetiapiny nie wykazały różnic między grupami otrzymującymi kwetiapinę i placebo pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych (EPS) lub jednoczesnego stosowania leków przeciwcholinergicznych. W badaniu z grupą kontrolną placebo, oceniającym stałe dawki kwetiapiny z zakresu 75 do 750 mg/dobę, nie stwierdzono dowodów nasilenia pozapiramidowych działań niepożądanych ani potrzeby jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznych. Badania długookresowe skuteczności leku Alcreno w zapobieganiu nawrotom schizofrenii nie były zweryfikowane w badaniach klinicznych prowadzonych metodą 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 sugeruje skuteczność leczenia długotrwałego.

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe

W czterech kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w których oceniano kwetiapinę w dawkach do 800 mg na dobę w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii, (dwa badania oceniające monoterapię i dwa oceniające i leczenie wspomagające z litem lub walproinianem sodu), nie odnotowano różnicy między grupami leczonymi kwetiapiną i placebo pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych, bądź częstości jednoczesnego stosowania leków przeciwcholinergicznych.

W leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii kwetiapina wykazywała większą skuteczność niż placebo pod względem ograniczania objawów manii po 3 i 12 tygodniach w dwóch badaniach monoterapii. Brak danych z długofalowych badań wykazujących skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu dalszym epizodom manii lub depresji. Dane dotyczące kwetiapiny stosowanej w skojarzeniu z diwalproeksem lub litem w umiarkowanych lub ciężkich epizodach manii po 3 i 6 tygodniach są ograniczone, niemniej jednak stwierdzono, że leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Wykazano działanie addycyjne w tygodniu 3. Drugie badanie nie wykazało działania addycyjnego w tygodniu 6.

Średnia dawka kwetiapiny w ostatnim tygodniu leczenia u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, wynosiła około 600 mg/dobę, podczas gdy u około 85% pacjentów odpowiadających na leczenie wynosiła od 400 do 800 mg na dobę.

W czterech badaniach klinicznych trwających 8 tygodni u pacjentów z objawami depresji o umiarkowanym i ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej typu I i II podawanie kwetiapiny w dawce 300 mg i 600 mg, było znacząco lepsze niż placebo odnośnie wartości wyniku: średniej poprawy według skali MADRS i odpowiedzi zdefiniowanej jako przynajmniej 50% poprawy całkowitego wyniku w skali MADRS w porównaniu do wartości uzyskanych na początku badania. Nie stwierdzono różnicy w wielkości odpowiedzi pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących kwetiapinę w dawce 300 mg i 600 mg.

Podczas przedłużonej obserwacji w dwóch z powyższych badań wykazano, że długotrwałe leczenie pacjentów dawką 300 mg i 600 mg, w porównaniu do placebo, było skuteczne w odniesieniu do objawów depresji, ale nie w odniesieniu do objawów maniakalnych.

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przeciwdziałania nawrotom zmienionego nastroju stosowano kwetiapinę w połączeniu z lekami stabilizującymi nastrój u pacjentów z epizodem manii, depresji lub mieszanym, połączenie kwetiapiny i leku stabilizującego nastrój wykazało większą skuteczność w porównaniu ze stosowaniem samego leku stabilizującego pod względem wydłużenia czasu do nawrotu zmienionego nastroju (maniakalnego, depresyjnego lub mieszanego). Kwetiapinę podawano w dawce od 400 mg do 800 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych, w leczeniu skojarzonym z solami litu lub kwasem walproinowym.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu porównującym zastosowanie litu z kwetiapiną do użycia kwetiapiny z placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim epizodem manii wykazano, że średnia poprawa w skali oceny objawów klinicznych YMRS (ang. Young Mania Rating Scale) między grupą otrzymującą lit a grupą otrzymującą placebo wynosiła 2,8 punktu, a różnica w odsetku pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź (określona jako 50% poprawę w YMRS od wartości wyjściowej) wyniosła 11% (odpowiednio: 79% w grupie przyjmującej lit z kwetiapiną i 68% w grupie przyjmującej placebo z kwetiapiną).

W długotrwałym (trwającym do 2 lat) badaniu klinicznym oceniającym zapobieganie nawrotom u pacjentów z epizodami manii, depresji lub objawami mieszanymi w przebiegu choroby dwubiegunowej I typu, kwetiapina była bardziej skuteczna niż placebo, jeśli chodzi o wydłużenie czasu do wystąpienia epizodu zaburzenia nastroju niezależnie od jego rodzaju. W grupie stosującej kwetiapinę stwierdzono 91 osób (22,5%) z przypadkami zaburzeń nastroju, w grupie placebo 208 osób (51,5%) i 95 osób (26,1%) w grupie stosującej produkty litu. U pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie kwetiapiną, porównanie ciągłego leczenia kwetiapiną z wynikami leczenia po zmianie na preparaty litu nie wykazało wydłużenia czasu do nawrotu zmienionego nastroju.

Badania kliniczne wykazały, że kwetiapina jest skuteczna w leczeniu schizofrenii i manii przy dawkowaniu dwa razy na dobę, chociaż jej okres półtrwania działania farmakokinetycznego wynosi około 7 godzin. Wniosek ten wspierają również dane z badań z użyciem emisyjnej tomografii pozytonowej (PET), które wykazały obecność połączeń z receptorami 5HT₂ i D₂ do 12 godzin po podaniu kwetiapiny. Nie oceniano bezpieczeństwa ani skuteczności dawek powyżej 800 mg/dobę.

Kliniczne bezpieczeństwo stosowania

W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów ze schizofrenią i epizodem manii w chorobie dwubiegunowej, łączna częstość objawów pozapiramidowych była zbliżona do placebo (schizofrenia: 7,8% dla kwetiapiny i 8% dla placebo; epizod manii w chorobie dwubiegunowej: 11,2% dla kwetiapiny

i 11,4% dla placebo). W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących leczenia ciężkich zaburzeń depresyjnych i depresji dwubiegunowej wyższą częstość objawów pozapiramidowych obserwowano u pacjentów leczonych kwetiapiną względem pacjentów otrzymujących placebo. W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach dotyczących leczenia depresji dwubiegunowej, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% dla kwetiapiny względem 3,8% dla placebo. W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem monoterapii w leczeniu ciężkich zaburzeń depresyjnych, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% dla kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i 3,2% dla placebo.

W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem monoterapii u pacjentów w wieku podeszłym z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 9% dla kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i 2,3% dla placebo. U pacjentów z depresją dwubiegunową i ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzji, zaburzeń pozapiramidowych, drżeń, dyskinezy, dystonii, niepokoju, mimowolnych skurczy mięśni, pobudzenia psychoruchowego i sztywności mięśni) nie przekroczyła 4% w żadnej z leczonych grup.

W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach, z zastosowaniem ustalonych dawek leku (50mg/dobę do 800 mg/dobę), trwających od 3 do 8 tygodni, średnie zwiększenie masy ciała u pacjentów leczonych kwetiapiną wynosiło od 0,8 kg przy dawce 50 mg na dobę do 1,4 kg przy dawce 600 mg na dobę (przy mniejszym przyroście masy ciała przy dawkach 800 mg na dobę), względem 0,2 kg u pacjentów przyjmujących placebo. Odsetek procentowy pacjentów leczonych kwetiapiną, u których przyrost masy ciała wyniósł $\geq 7\%$ mieścił się w zakresie od 5,3% dla dawki 50 mg na dobę do 15,5% dla dawki 400 mg na dobę (przy mniejszym przyroście masy ciała przy dawkach 600 mg i 800 mg na dobę), względem 3,7% u pacjentów przyjmujących placebo.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu porównującym zastosowanie litu z kwetiapiną do użycia kwetiapiny z placebo u dorosłych pacjentów z ciężkim epizodem manii wykazano więcej działań niepożądanych po stosowaniu litu z kwetiapiną (63% versus 48% w grupie stosującej kwetiapinę z placebo). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowana wykazały większą częstość objawów pozapiramidowych w grupie pacjentów stosujących połączenie kwetiapiny z litem (zgłoszonych u 16,8% pacjentów) niż u pacjentów stosujących kwetiapinę w połączeniu z placebo (6,6%). Najczęściej zgłaszanym objawem było drżenie zgłaszane u 15,6% pacjentów stosujących kwetiapinę z litem i u 4,9% pacjentów stosujących kwetiapinę w połączeniu z placebo. Częstość występowania senności była większa w grupie pacjentów stosujących kwetiapinę w połączeniu z litem (12,7%) niż w grupie pacjentów stosujących kwetiapinę z placebo (5,5%). Ponadto, większy odsetek pacjentów stosujących terapię skojarzoną kwetiapiny z litem (8,0%) uzyskał pod koniec leczenia przyrost masy ciała ($\geq 7\%$ niż w grupie pacjentów przyjmujących kwetiapinę z placebo (4,7%).

Badania dotyczące długoterminowego zapobiegania nawrotom choroby prowadzono metodą otwartą przez okres od 4 do 36 tygodni, podczas których pacjentów leczono kwetiapiną. Po tym okresie nastąpił okres odstawienia, w którym pacjentów randomizowano do grupy kwetiapiny lub placebo.

U pacjentów randomizowanych do grupy kwetiapiny, średnie zwiększenie masy ciała podczas okresu otwartego wyniosło 2,56 kg, a do tygodnia 48 okresu randomizacji, średni przyrost masy ciała wyniósł 3,22 kg względem wartości wyjściowej okresu otwartego. U pacjentów randomizowanych do grupy placebo, średnie zwiększenie masy ciała podczas okresu otwartego wyniosło 2,39 kg, a do tygodnia 48 okresu randomizacji, średni przyrost masy ciała wyniósł 0,89 kg względem wartości wyjściowej okresu otwartego.

Podczas kontrolowanych placebo badań klinicznych u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją, odsetek działań niepożądanych dotyczących naczyń mózgowych na 100 pacjentolat był wyższy u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów stosujących placebo.

We wszystkich krótkoterminowych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9 / l$, częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^9 / l$ wynosiła 1,9% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę i 1,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość wystąpienia liczby neutrofilów między $\geq 0,5$ i $< 1,0 \times 10^9 / l$ wyniosła 0,2% i była taka sama u pacjentów otrzymujących kwetiapinę i 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 krwinek obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^9 / l$ wynosiła 2,9% , a dla liczby $< 0,5 \times 10^9 / l$ wynosiła 0,21% u pacjentów leczonych kwetiapią.

Podczas leczenia kwetiapią występowało zależne od dawki zmniejszenie stężenia hormonu tarczycy. Częstość zmian stężenia TSH wynosiła 3,2 % dla kwetiapiny i 2,7 % dla placebo. Znaczące pod względem klinicznym zmiany stężenia T₃ lub T₄ i TSH w tych badaniach były rzadkie, a obserwowane zmiany stężenia hormonów tarczycy nie powodowały objawowej niedoczynności tarczycy.

Redukcja całkowitej i wolnej T₄ była największa w pierwszych sześciu tygodniach stosowania kwetiapiny; podczas długoterminowego leczenia nie zaobserwowano dalszego spadku tych wartości. W około 2/3 wszystkich przypadków przerwanie stosowania kwetiapiny miało związek z ustąpieniem skutków działania na stężenie całkowitej i wolnej T₄, niezależnie od czasu trwania leczenia.

Zaćma/ zmętnienie soczewki

W badaniach klinicznych mających na celu określenie kataraktogenicznego potencjału kwetiapiny (200 – 800 mg/dobę) w porównaniu z rysperydonem (2-8 mg/dobę) u chorych na schizofrenię lub cierpiących na zaburzenia zchizoafektywne wykazano, iż odsetek pacjentów o podwyższonym stopniu zmętnienia soczewki nie był wyższy dla kwetiapiny (4%) w porównaniu z rysperydonem (10%) u pacjentów leczonych co najmniej 21-miesiący.

Dzieci i młodzież

Skuteczność kliniczna

W 3-tygodniowym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym dotyczącym leczenia manii (n=284 pacjentów z USA w wieku od 10 do 17 lat), badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny. U około 45% populacji pacjentów rozpoznano również ADHD. Przeprowadzono również 6-tygodniowe kontrolowane placebo badanie dotyczące leczenia schizofrenii (n=222 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat). Z obu badań wykluczono pacjentów z rozpoznaniem brakiem reakcji na kwetiapię. Leczenie kwetiapią rozpoczynano od dawki 50 mg na dobę i od 2. dnia zwiększano dawkę do 100 mg na dobę. Dawkę stopniowo zwiększano do docelowej (dawka 400–600 mg na dobę, schizofrenia 400–800 mg na dobę) dodając 100 mg na dobę w 2 lub 3 dawkach.

W badaniach dotyczących manii różnica w średniej zmianie LS (*metoda najmniejszych kwadratów*) w skali YMRS w punktacji ogólnej (*Young Mania Rating Scale*) (aktywne leczenie minus placebo) w porównaniu do wartości wyjściowych wyniosła -5,21 w grupie leczonej kwetiapią w dawce 400 mg/dobę i - 6,56 po dawce 600 mg/dobę. Wskaźnik odpowiedzi (poprawa w skali YMRS $\geq 50\%$) wyniósł 64% w grupie leczonej kwetiapią w dawce 400 mg/dobę, 58% w grupie, gdzie podawana była dawka 600 mg/dobę i 37% w grupie stosującej placebo.

W badaniu dotyczącym schizofrenii różnica w średniej zmianie LS w skali PANSS w punktacji ogólnej (aktywne leczenie minus placebo) wyniosła -8,16 w grupie leczonej kwetiapią w dawce 400 mg/dobę i -9,29 w grupie stosującej kwetiapię w dawce 800 mg/dobę. Nie wykazano przewagi ani w grupie leczonej dawką 400 mg/dobę, ani 800 mg/dobę w porównaniu z placebo pod względem odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie (odpowieź zdefiniowana jako $\geq 30\%$ redukcja w porównaniu z wartościami wyjściowymi w skali PANSS w punktacji ogólnej). Zarówno w przypadku badań dotyczących manii, jak i schizofrenii, stosowanie wyższych dawek związane było z niższym liczbowo wskaźnikiem odpowiedzi.

W trzecim krótkoterminowym kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej skuteczność nie została udowodniona.

Nie są dostępne dane dotyczące postępowania w celu zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

Bezpieczeństwo kliniczne:

W opisanych powyżej krótkotrwałych badaniach u dzieci z kontrolą placebo, z zastosowaniem monoterapii łączna częstość objawów pozapiramidowych wynosiła: 12,9% dla kwetiapiny i 5,3% dla placebo w grupie chorych na schizofrenię, 3,6% versus 1,1% w grupie chorych cierpiących na manię, i 1,1% versus 0% w grupie chorych na depresję. Częstość występowania wzrostu masy ciała $\geq 7\%$ (od początkowej masy ciała) wynosiła odpowiednio: 17% dla kwetiapiny i 2,5% dla placebo w grupie chorych cierpiących na schizofrenię i manię oraz 13,7% dla kwetiapiny i 6,8% dla placebo w grupie chorych na depresję w przebiegu choroby dwubiegunowej. Częstość występowania myśli samobójczych wynosiła: 1,4% dla kwetiapiny i 1,3% dla placebo w grupie chorych na schizofrenię, 1,0% versus 0% w grupie chorych cierpiących na manię, oraz 1,1% i 0% w grupie chorych na depresję. W przedłużonej obserwacyjnej fazie badania dotyczącego depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej wystąpiły 2 przypadki prób samobójczych u dwóch pacjentów, z których jeden przyjmował kwetiapinę w trakcie zdarzenia.

Długoterminowe bezpieczeństwo kliniczne

Dodatkowe dane uzyskano z 26-tygodniowego otwartego badania będącego kontynuacją badania klinicznego (n=380 pacjentów) przy zastosowaniu kwetiapiny w dawkach od 400 do 800 mg na dobę. Stwierdzano zwiększenie ciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży, a zwiększenie apetytu, objawy pozapiramidowe i zwiększone stężenie prolaktyny były obserwowane częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 4.8). W odniesieniu do masy ciała, jako miernik istotnej klinicznie zmiany przyjęto zwiększenie wskaźnika BMI (po uwzględnieniu prawidłowego wzrostu w dłuższym czasie) o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego od wartości wyjściowej; kryterium to spełniło 18,3% pacjentów leczonych kwetiapiną przez co najmniej 26 tygodni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana i intensywnie metabolizowana. Przyjmowanie z pożywieniem nie ma znaczącego wpływu na biodostępność kwetiapiny. Maksymalne stężenie molowe norkwetiapiny w stanie stacjonarnym wynosi 35% wartości uzyskiwanej dla kwetiapiny. Okres półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i norkwetiapiny wynosi odpowiednio około 7 i 12 godzin.

Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa w dopuszczonym zakresie dawkowania.

Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

Metabolizm

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

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

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

Ustalono, że kwetiapina i kilka jej metabolitów 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 celowanym badaniu interakcji u pacjentów z psychozami nie obserwowano zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

Eliminacja

Okres półtrwania eliminacji kwetiapiny i norkwetiapiny wynosi odpowiednio około 7 i 12 godzin. Średnia frakcja molowa dawki wolnej kwetiapiny i aktywnego metabolitu w osoczu ludzkim, norkwetiapiny, jest w <5% wydalana

z moczem.

Specjalne populacje

Płeć

Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny nie różnią 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 osób dorosłych w wieku od 18 do 65 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Średni klirens kwetiapiny w osoczu jest mniejszy o około 25% u osób ze stwierdzoną niewydolnością wątroby (stabilna marskość poalkoholowa). Kwetiapina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie, dlatego w populacji pacjentów z niewydolnością wątroby należy się spodziewać podwyższonych stężeń leku w osoczu. U tych pacjentów konieczna może być modyfikacja dawki (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Poddano analizie dane z badań farmakokinetycznych przeprowadzonych z udziałem 9 dzieci w wieku 10–12 lat i 12 młodych pacjentów stosujących ustalone dawki 400 mg kwetiapiny 2 razy na dobę.

W stanie stacjonarnym i przy stałym dawkowaniu stężenie w osoczu kwetiapiny u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) było na ogół podobne, jak u pacjentów dorosłych, chociaż C_{max} u dzieci było w górnej wartości obserwowanej u dorosłych. Wartości AUC i C_{max} czynnego metabolitu, norkwetiapiny, były większe, w przybliżeniu odpowiednio o 62% i 49 % u dzieci (10-12 lat) oraz odpowiednio o 28% i 14% u młodzieży (13-17 lat) w porównaniu z pacjentami dorosłymi.

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.

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

W badaniu toksycznego działania na zarodki i płody u szczurów stwierdzono zwiększenie częstości zgięcia kości nadgarstka/kości stępu. Działanie to występowało przy działaniach widocznych u matek, takich jak zmniejszenie przyrostu masy ciała i przy stężeniach u matek zbliżonych lub nieco większych niż stężenia u ludzi po zastosowaniu maksymalnej dawki leczniczej. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi nie jest znane.

W badaniu płodności u szczurów stwierdzono nieznaczne zmniejszenie płodności samców i ciężę rzekome, przedłużoną fazę międzyruchową, wydłużone przerwy przed kojarzeniem się i zmniejszony odsetek cięż. Działania te związane są ze zwiększeniem stężenia prolaktyny i nie odnoszą się bezpośrednio do działań u ludzi ze względu na różnice gatunkowe w odniesieniu do hormonalnej kontroli reprodukcji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Laktoza jednowodna

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Powidon K30

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Otoczka:

25mg

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

100mg

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

Żelaza tlenek żółty (E 172)

150mg

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

Żelaza tlenek żółty (E 172)

200mg:

Hypromeloza

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E 171)

300mg:

Hypromeloza

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki pakowane są w blistry PVC/Aluminium.

Opakowanie może zawierać: 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 i 100 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Taśmowa 7

02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18454-18458

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.07.2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.09.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.09.2022