

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ApoTiapina PR, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
ApoTiapina PR, 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
ApoTiapina PR, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

ApoTiapina PR, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 200 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 56,840 mg laktozy (bezwodnej) na tabletkę.

ApoTiapina PR, 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 300 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 85,260 mg laktozy (bezwodnej) na tabletkę.

ApoTiapina PR, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 400 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 113,680 mg laktozy (bezwodnej) na tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

ApoTiapina PR, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Białe lub białawe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki, z wytłoczoną liczbą „200” po jednej stronie.

ApoTiapina PR, 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Białe lub białawe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki, z wytłoczoną liczbą „300” po jednej stronie.

ApoTiapina PR, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Białe lub białawe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki, z wytłoczoną liczbą „400” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy ApoTiapina PR jest wskazany do:

- leczenia schizofrenii.
- leczenia afektywnej choroby dwubiegunowej, w tym:
 - w leczeniu epizodów maniакаlnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej

- w leczeniu epizodów ciężkiej depresji w chorobie dwubiegunowej
- w celu zapobiegania nawrotom epizodów manii lub depresji u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, u których uzyskano wcześniej odpowiedź na leczenie kwetiapiną.
- dodatkowe leczenie epizodów ciężkiej depresji u pacjentów z dużym zaburzeniem depresyjnym (ang. *Major Depressive Disorders*, MDD), u których monoterapia lekami przeciwdepresyjnymi nie przyniosła oczekiwanego efektu (patrz punkt 5.1). Przed rozpoczęciem leczenia, lekarz powinien wziąć pod uwagę profil bezpieczeństwa produktu leczniczego ApoTiapina PR (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dla każdego wskazania istnieją różne schematy dawkowania. Należy zapewnić, aby pacjent otrzymał dokładne informacje dotyczące dawkowania odpowiedniego dla jego stanu zdrowia.

Produkt leczniczy ApoTiapina PR należy podawać raz na dobę, bez jedzenia. Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich dzielić, żuć ani rozkruszać.

Dla dawek, których nie można uzyskać za pomocą produktu leczniczego ApoTiapina PR, dostępne są inne produkty lecznicze, umożliwiające odpowiednie dawkowanie tabletek o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg i 100 mg.

Dorośli

Leczenie schizofrenii i epizodów maniakalnych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu związanych z chorobą afektywną dwubiegunową.

Produkt leczniczy ApoTiapina PR należy podawać co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem. Dawka dobową rozpoczynającą terapię to 300 mg w dniu 1. i 600 mg w dniu 2. Zalecana dawka dobową to 600 mg, jednak w klinicznie uzasadnionych przypadkach dawkę można zwiększyć do 800 mg na dobę. Dawkę należy dostosować w zakresie skutecznej dawki od 400 mg do 800 mg na dobę, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta. W leczeniu podtrzymującym w schizofrenii nie ma konieczności dostosowania dawki.

Leczenie epizodów dużej depresji związanych z chorobą afektywną dwubiegunową.

Produkt leczniczy ApoTiapina PR, należy podawać przed snem. Całkowita dawka dobową w ciągu pierwszych czterech dni leczenia wynosi odpowiednio: 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.) i 300 mg (dzień 4.). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano dodatkowych korzyści w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 600 mg w porównaniu z grupą otrzymującą dawkę 300 mg (patrz punkt 5.1). W pojedynczych przypadkach korzystne może być stosowanie dawki 600 mg. Rozpoczęcie leczenia dawką większą niż 300 mg powinno odbywać się pod nadzorem lekarza wykwalifikowanego w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. Odnośnie tolerancji badania kliniczne wykazały, że można rozważyć zmniejszenie dawki do minimum 200 mg w indywidualnych przypadkach.

Zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej

W celu zapobiegania nawrotom epizodów manii, mieszanych lub depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej u pacjentów, u których leczenie produktem leczniczym ApoTiapina PR, przyniosło oczekiwany skutek, należy kontynuować terapię tą samą dawką produktu leczniczego ApoTiapina PR, przyjmowaną przed snem. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta, dawkę produktu leczniczego produktem leczniczym ApoTiapina PR można modyfikować w zakresie od 300 do 800 mg na dobę. Ważne jest stosowanie najmniejszej skutecznej dawki w trakcie leczenia podtrzymującego.

Terapia wspomagająca w leczeniu ciężkiego epizodu depresyjnego w dużych zaburzeniach depresyjnych (MDD)

Produkt leczniczy ApoTiapina PR, należy podawać przed snem. Dawka dobową rozpoczynającą terapię wynosi 50 mg w dniu 1. i 2. i 150 mg w dniu 3. i 4. W krótkotrwałych badaniach klinicznych działanie przeciwdepresyjne obserwowano po zastosowaniu dawek 150 i 300 mg na dobę w terapii wspomagającej (z amitryptyliną, bupropionem, cytalopramem, duloksetyną, escyitalopramem, fluoksetyną, paroksetyną, sertralina i wenlafaksyną – patrz punkt 5.1) i 50 mg na dobę w monoterapii w krótkoterminowych badaniach. Istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych po zastosowaniu produktu w większych dawkach. Dlatego lekarz powinien zapewnić stosowanie najmniejszej skutecznej dawki, rozpoczynając leczenie od dawki 50 mg/dobę. Potrzeba zwiększenia dawki ze 150 do 300 mg na dobę powinna być oparta na indywidualnej ocenie stanu pacjenta.

Zmiana z kwetiapiny tabletki o natychmiastowym uwalnianiu

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

Osoby w podeszłym wieku

Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwpsychotycznych i przeciwdepresyjnych, produkt leczniczy ApoTiapina PR należy stosować z zachowaniem ostrożności u osób w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie dawkowania. Konieczne może być wolniejsze zwiększanie dawki produktu leczniczego ApoTiapina PR i stosowanie mniejszej dawki dobowej niż u młodszych pacjentów, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie. Średni klirens kwetiapiny z osocza u osób w podeszłym wieku był zmniejszony o 30% do 50% w porównaniu z wartościami występującymi u młodszych pacjentów. U osób w podeszłym wieku leczenie należy rozpoczynać od dawki dobowej wynoszącej 50 mg. Następnie dawkę można zwiększać o 50 mg na dobę do dawki skutecznej, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

U pacjentów w podeszłym wieku z ciężkimi epizodami depresyjnymi w przebiegu MDD, dawkowanie należy rozpoczynać od 50 mg na dobę w dniach od 1. do 3., zwiększając do 100 mg na dobę dnia 4. i do 150 mg na dobę dnia 8. Należy stosować najmniejszą dawkę skuteczną, rozpoczynając leczenie od 50 mg na dobę. Jeśli w oparciu o indywidualną ocenę stanu pacjenta trzeba zwiększyć dawkę do 300 mg na dobę, nie należy wprowadzać tego dawkowania przed 22. dniem leczenia.

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

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy ApoTiapina PR nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych uzasadniających stosowanie w tej grupie wiekowej. Dostępne dane z badań klinicznych kontrolowanych placebo przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Kwetiapina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie. Dlatego produkt leczniczy ApoTiapina PR

należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie stosowania. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpocząć od dawki 50 mg/dobę. Dawkę można zwiększać codziennie o 50 mg do dawki skutecznej, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów układu cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy wirusa HIV, leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ produkt leczniczy ApoTiapina PR ma kilka wskazań, profil bezpieczeństwa należy określić w oparciu o indywidualne rozpoznanie i dawkę stosowaną u pacjenta.

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

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania kwetiapiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, gdyż nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego w tej grupie wiekowej. Dane z badań klinicznych z użyciem kwetiapiny wykazały, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa określonego u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane u dzieci i młodzieży występowały częściej niż u pacjentów dorosłych (zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa oraz omdlenia) lub mogą mieć inne konsekwencje u dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe i drażliwość). Ponadto, wystąpiło jedno działanie niepożądane, które nie było obserwowane wcześniej w toku badań u dorosłych (zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi). U dzieci i młodzieży obserwowano również zmiany czynności gruczołu tarczowego.

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

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

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja w przebiegu choroby afektywnej 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 remisji. W związku z tym, że poprawa może wystąpić dopiero po kilku pierwszych lub więcej tygodniach leczenia, pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw zwiększa się we wczesnej fazie poprawy klinicznej.

Dodatkowo, lekarze powinien uwzględnić ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami

samobójczymi po nagłym zaprzestaniu leczenia kwetiapiną, ze względu na znane czynniki ryzyka związane z leczoną chorobą.

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

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

Leczeniu farmakologicznemu, zwłaszcza we wczesnej fazie terapii oraz po zmianie dawki produktu leczniczego, powinien towarzyszyć ścisły nadzór i monitorowanie pacjentów, w szczególności z grup 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 krótkoterminowych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów z ciężką depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych, dorosłych pacjentów (w wieku poniżej 25 lat), którzy byli leczeni kwetiapiną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 3,0% vs 0%). U pacjentów z MDD biorących udział w badaniach klinicznych ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych u młodych pacjentów (w wieku poniżej 25 lat) wynosiło 2,1% (3/144) w grupie leczonej kwetiapiną i 1,3% (1/75) w grupie otrzymującej placebo. 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 przeciwdepresyjnymi produktami leczniczymi.

Ryzyko metaboliczne

Ze względu na obserwowane ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmiany masy ciała, stężenia glukozy we krwi (patrz hiperglikemia) oraz lipidów, obserwowane w przebiegu badań klinicznych, należy kontrolować parametry metaboliczne pacjentów na początku leczenia, i oceniać je regularnie w trakcie leczenia. W razie ich pogorszenia należy postępować odpowiednio do stanu klinicznego pacjenta (patrz również punkt 4.8).

Objawy pozapiramidowe

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, u dorosłych pacjentów, stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych (ang. *Extrapyramidal Syndrome*, EPS) w porównaniu z placebo, u pacjentów leczonych z powodu ciężkich epizodów depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (patrz punkty 4.8 oraz 5.1).

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

których pojawiają się takie objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Dyskinezy późne

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

Senność i zawroty głowy

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

Niedociśnienie ortostatyczne

Z leczeniem kwetiapiną jest związane występowanie niedociśnienia ortostatycznego oraz towarzyszące mu zawroty głowy (patrz punkt 4.8), które, podobnie jak senność, pojawiają się zwykle w początkowym okresie zwiększania dawki. Może to zwiększać częstość urazów (upadki), szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym. Z tego względu pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności do czasu poznania potencjalnych efektów działania tego 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. Jeśli wystąpi niedociśnienie ortostatyczne, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wolniejsze jej zwiększanie, szczególnie u pacjentów ze współistniejącą w tle chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Zespół bezdechu sennego

U pacjentów przyjmujących kwetiapinę zgłaszano zespół bezdechu sennego. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy oraz, u których w wywiadzie występował lub występuje ryzyko wystąpienia bezdechu sennego, takich jak osoby z nadwagą/otyłością lub mężczyźni.

Napady drgawkowe

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Nie są dostępne dane dotyczące częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów z zaburzeniami drgawkowymi w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z napadami drgawkowymi 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, zmiany stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej. W razie ich wystąpienia należy przerwać leczenie kwetiapiną i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia i agranulocytoza

W badaniach klinicznych kwetiapiny zgłaszano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów $< 0,5 \times 10^9/L$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Brak dowodów na zależność zjawiska od dawki. W praktyce klinicznej po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu zgłoszono kilka przypadków zakończonych 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 wcześniejszych czynników ryzyka. Należy przerwać leczenie kwetiapiną, jeśli liczba neutrofilów wynosi $< 1,0 \times 10^9/L$. Należy obserwować pacjenta w celu wykrycia wczesnych oznak i objawów infekcji i kontrolować liczbę neutrofilów (aż do czasu, gdy ich liczba zwiększy się do ponad $1,5 \times 10^9/L$) (patrz punkt 5.1).

Neutropenię należy wziąć pod uwagę u pacjentów z zakażeniem lub gorączką, szczególnie w przypadku braku oczywistych czynników predysponujących, należy stosować odpowiednie postępowanie, zależne od stanu klinicznego pacjenta.

Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych mogących odpowiadać agranulocytozie lub zakażeniu (tj. gorączki, osłabienia, senności lub bólu gardła) w dowolnym czasie podczas leczenia kwetiapiną. U takich pacjentów należy natychmiast oznaczyć liczbę krwinek białych (ang. *White Blood Cell*, WBC) oraz bezwzględną liczbę leukocytów obojętnochłonnych (ang. *Absolut Neutrophil Count*, ANC), szczególnie gdy nie ma czynników predysponujących.

Działanie przeciwocholinergiczne (muskarynowe)

Norkwetiapina, aktywny metabolit kwetiapiny, ma umiarkowane do silnego powinowactwo do różnych podtypów receptorów muskarynowych. Skutkuje to wystąpieniem działań niepożądanych związanych z działaniem przeciwocholinergicznym, kiedy kwetiapina jest stosowana w zalecanych dawkach, gdy jest stosowana jednocześnie z innymi lekami przeciwocholinergicznymi oraz w przypadku przedawkowania. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki o działaniu przeciwocholinergicznym (muskarynowym). Kwetiapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów, u których rozpoznano w przeszłości, lub obecnie, zatrzymanie moczu, z klinicznie istotnym przerostem gruczołu krokowego, u pacjentów z niedrożnością jelit lub podobnymi chorobami, ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub jaskrą z wąskim kątem przesączania. (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 leczenia kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe leczenie kwetiapiną można rozpocząć tylko, gdy w opinii lekarza korzyści wynikające z leczenia kwetiapiną przeważają ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne, aby zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywać stopniowo i, jeśli jest to konieczne, zastąpić go lekiem niewpływającym na enzymy wątrobowe (np. walproinianem sodu).

Masa ciała

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

Hiperglikemia

Rzadko zgłaszano przypadki hiperglikemii i (lub) rozwój lub zaostrzenie cukrzycy, sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym kilka przypadków zgonu pacjenta (patrz punkt 4.8). Niekiedy obserwowano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, co mogło być czynnikiem predysponującym. Zalecane jest stosowne monitorowanie kliniczne, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjentów leczonych każdym lekiem przeciwpsychotycznym, także kwetiapiną, należy obserwować pod kątem występowania oznak i objawów hiperglikemii, (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą lub z czynnikami ryzyka cukrzycy należy regularnie monitorować pod kątem pogorszenia kontroli glikemii. Należy prowadzić regularne pomiary masy ciała.

Lipidy

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

Wydłużenie odstępu QT

Podczas badań klinicznych oraz stosowania kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie stwierdzono związku między stosowaniem kwetiapiny a występowaniem przetrwałego wydłużenia odstępu QT. Po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu zgłaszano wydłużenia odstępu QT podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) oraz po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy też zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT lub jednocześnie z lekami neuroleptycznymi, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

Kardiomiopatia i zapalenie mięśnia sercowego

W czasie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano występowanie kardiomiopatii i zapalenia mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8). U pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii lub zapalenia mięśnia sercowego należy rozważyć przerwanie leczenia kwetiapiną.

Ciężkie skórne działania niepożądane

W związku ze stosowaniem kwetiapiny bardzo rzadko notowano ciężkie skórne działania niepożądane (ang. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN), ostrą uogólnioną osutkę krostkową (ang. *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*, AGEP), rumień wielopostaciowy (ang. *Erythema Multiforme*, EM) oraz reakcję polekową z eozynofilią i objawami układowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. SCARs często objawiają się jednym lub więcej z następujących objawów: rozległa wysypka skórna, która może być swędząca lub z towarzyszącymi krostami, złuszczone zapalenie skóry, gorączka, limfadenopatia i możliwa eozynofilia lub neutrofilia. Większość z tych reakcji wystąpiła w ciągu 4 tygodni po rozpoczęciu terapii kwetiapiną, niektóre reakcje DRESS wystąpiły w ciągu 6 tygodni po rozpoczęciu terapii kwetiapiną. W razie pojawienia się objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na występowanie tych ciężkich reakcji skórnych, należy natychmiast przerwać stosowanie kwetiapiny i rozważyć alternatywną metodę leczenia.

Odstawienie

Po nagłym zaprzestaniu podawania kwetiapiny opisywano ostre objawy odstawienia, takie jak bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i rozdrażnienie. Dlatego zaleca się stopniowe odstawianie kwetiapiny przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem

Kwetiapina nie została zatwierdzona do leczenia psychozy związanej z otępieniem.

W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach z udziałem pacjentów z otępieniem, stosujących niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne, wykazano około 3-krotne zwiększenie ryzyka naczyniowo-mózgowych zdarzeń niepożądanych. Mechanizm tego zwiększonego 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 udaru.

Meta-analiza danych dotyczących atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby otępiennej występuje większe ryzyko zgonu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. W dwóch 10-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzonych w tej samej grupie pacjentów (n=710; średnia wieku: 83 lata; grupa wiekowa: 56-99 lat), śmiertelność w grupie leczonej kwetiapiną wynosiła 5,5% w porównaniu do 3,2% w grupie otrzymującej placebo. Pacjenci uczestniczący w tym badaniu umierali z różnych przyczyn, zgodnych z przewidywanymi w tej populacji.

Pacjenci w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona (ang. *Parkinson's disease*, (PD))/parkinsonizm

W populacyjnym badaniu retrospektywnym, oceniającym stosowanie kwetiapiny w leczeniu pacjentów z MDD wykazano zwiększone ryzyko zgonu podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów w wieku > 65 lat. Zależność ta nie była obserwowana po wykluczeniu z analizy pacjentów z PD. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania kwetiapiny pacjentom w podeszłym wieku z PD.

Zaburzenia połykania

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

Zaparcia i niedrożność jelit

Zaparcia stanowią czynnik ryzyka niedrożności jelit. Podczas stosowania kwetiapiny obserwowano zaparcia i niedrożność jelit (patrz punkt 4.8). Donoszono także o przypadkach zgonów pacjentów, którzy znajdowali się w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia niedrożności jelit, w tym tych, którzy otrzymywali jednocześnie wiele leków, zmniejszających perystaltykę jelit i (lub) mogących nie zgłaszać objawów zaparc. U pacjentów z niedrożnością jelit należy stosować ściśle monitorowanie stanu klinicznego i pilne działania terapeutyczne.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. *venous thromboembolism*, VTE)

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism*, VTE). Ponieważ u pacjentów stosujących leki przeciwpsychotyczne często występują nabyte czynniki ryzyka VTE, przed i podczas leczenia kwetiapiną należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE oraz podjąć działania zapobiegające jej wystąpieniu.

Zapalenie trzustki

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu odnotowano przypadki zapalenia trzustki. W zgłoszeniach z okresu po wprowadzeniu do obrotu u wielu pacjentów występowały czynniki ryzyka, mające związek z zapaleniem trzustki, takie jak zwiększone stężenie triglicerydów (patrz punkt 4.4), kamienie żółciowe oraz spożywanie alkoholu, choć nie wszystkie takie przypadki były obciążone czynnikami ryzyka.

Dodatkowe informacje

Dane dotyczące stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z walproinianem sodu lub litem w leczeniu ostrych epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego są ograniczone. Leczenie skojarzone było jednak dobrze tolerowane (patrz punkt 4.8 i 5.1). Dane wykazały działanie addycyjne w 3. tygodniu stosowania.

Niewłaściwe stosowanie i nadużywanie

Zgłaszano przypadki niewłaściwego stosowania i nadużywania kwetiapiny. Może być konieczne zachowanie ostrożności przy przepisywaniu kwetiapiny pacjentom z uzależnieniem od alkoholu lub leków w wywiadzie.

Laktoza

Produkt leczniczy ApoTiapina PR tabletki zawierają laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na oddziaływanie kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego jej stosowania z innymi lekami działającymi ośrodkowo i z alkoholem.

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

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny z udziałem cytochromu P450. W badaniu interakcji przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem, inhibitorem CYP3A4, powodowało od 5- do 8-krotnego zwiększenia AUC (ang. *area under the curve*, powierzchnia pola pod krzywą stężenia w czasie) kwetiapiny. Na tej podstawie stwierdzono, że jednoczesne stosowanie kwetiapiny i inhibitorów CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się także spożywania soku grejpfrutowego podczas stosowania kwetiapiny.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dawek wielokrotnych, prowadzonych w celu oceny farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed leczeniem i podczas leczenia karbamazepiną (lek indukujący enzymy wątrobowe), jednoczesne podanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Powodowało to zmniejszenie ekspozycji układowej na kwetiapinę (mierzonej według AUC) średnio do 13% ekspozycji występującej po podaniu samej kwetiapiny; u niektórych pacjentów obserwowano jeszcze silniejszy efekt. W wyniku tej interakcji stężenie kwetiapiny w osoczu może być mniejsze, co może wpływać na skuteczność terapii kwetiapiną. Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (innego leku indukującego enzymy mikrosomalne) powodowało bardzo znaczne zwiększenie klirensu kwetiapiny, o około 450%. U pacjentów przyjmujących leki indukujące enzymy wątrobowe leczenie kwetiapiną można rozpocząć tylko, jeśli w opinii lekarza korzyść z zastosowania kwetiapiny przewyższa ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne, aby każda zmiana stosowania leku indukującego enzymy wątrobowe była stopniowa, a jeśli zachodzi taka potrzeba, aby był on zastąpiony innym lekiem niewpływającym na enzymy wątrobowe (np. sodu walproinian) (patrz punkt 4.4).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmieniła się znacząco podczas równoczesnego stosowania z lekami przeciwdepresyjnymi: imipraminą (inhibitorem CYP 2D6) lub fluoksetyną (inhibitorem CYP 3A4 oraz CYP 2D6).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmieniła się znacząco podczas równoczesnego stosowania z lekami przeciwpsychotycznymi: rysperydonem lub haloperydołem. Równoczesne przyjmowanie kwetiapiny i tiorydazyny zwiększyło klirens kwetiapiny o około 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmieniła się podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną.

Farmakokinetyka litu nie ulegała zmianom podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną.

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

W przypadku jednoczesnego stosowania walproinianu sodu i kwetiapiny farmakokinetyka nie zmienia się w stopniu klinicznie istotnym. Badanie retrospektywne dzieci i młodzieży przyjmujących walproinian, kwetiapinę lub obu te leki wykazało większą częstość występowania leukopenii i neutropenii w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu z każdą z grup monoterapii.

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Pierwszy trymestr

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

Trzeci trymestr

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym kwetiapiny) w trzecim trymestrze ciąży, są narażone na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, włącznie z objawami pozapiramidowymi i (lub) objawami odstawienia, które po porodzie mogą mieć różne nasilenie i czas trwania. Obserwowano pobudzenie, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, drżenie, senność,

niewydolność oddechową lub zaburzenia odżywiania. W związku z tym należy uważnie obserwować noworodki.

Karmienie piersią

W oparciu o bardzo ograniczone dane z opublikowanych raportów na temat wydzielania kwetiapiny do mleka ludzkiego, informacje w odniesieniu do kwetiapiny stosowanej w dawce terapeutycznej wydają się być niespójne. Ze względu na brak szczegółowych danych, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie kwetiapiną biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią i korzyści dla matki wynikające z leczenia.

Płodność

Wpływ kwetiapiny na płodność u ludzi nie był oceniany. U szczurów obserwowano efekty związane ze zwiększonym stężeniem prolaktyny we krwi, chociaż nie można tych wyników odnieść bezpośrednio do ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na to, że kwetiapina działa głównie na ośrodkowy układ nerwowy, może zaburzać wykonywanie czynności wymagających sprawności psychicznej. Dlatego też pacjenci powinni unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn do czasu określenia indywidualnej wrażliwości na produkt leczniczy.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (ang. *Adverse Drug Reactions*, ADRs) podczas leczenia kwetiapiną ($\geq 10\%$) to senność, zawroty głowy, ból głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, objawy odstawienia, zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (szczególnie frakcji LDL), zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie zawartości 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 działań niepożądanych została uszeregowana w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszone stężenie hemoglobiny ²²	Leukopenia ^{1, 28} , zmniejszona liczba neutrofilów, zwiększona liczba eozynofili ²⁷	Neutropenia ¹ , trombocytopenia, niedokrwistość, zmniejszona liczba płytek krwi ¹³	Agranulocytoza ²⁶		
Zaburzenia układu immunolo-			Nadwrażliwość (w tym alergiczne		Reakcja anafilaktyczna ⁵	

gicznego			reakcje skórne)			
Zaburzenia endokrynologiczne		Hiperprolaktynemia ¹⁵ , zmniejszenie stężenia całkowitej T ₄ ²⁴ , zmniejszenie stężenia wolnej T ₄ ²⁴ , zmniejszenie stężenia całkowitej T ₃ ²⁴ , zwiększenie stężenia TSH ²⁴	Zmniejszenie stężenia wolnej T ₃ ²⁴ , niedoczynność tarczycy ²¹		Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy ^{10, 30} , zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (szczególnie frakcji LDL) ^{11, 30} , zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL ^{17,30} , zwiększenie masy ciała ^{8,30}	Zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia glukozy we krwi do stanu hiperglikemicznego ^{6, 30}	Hiponatremia ¹⁹ , cukrzyca ^{1, 5} , zaostrzenie istniejącej cukrzycy	Zespół metaboliczny ²⁹		
Zaburzenia psychiczne		Nietypowe sny i koszmary senne, myśli i zachowania samobójcze ²⁰		Somnambulizm i związane z nim reakcje, takie jak mówienie przez sen oraz zaburzenie odżywiania związane ze snem		
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy ^{4, 16} , senność ^{2, 16} , ból głowy, objawy pozapiramidowe ^{1, 21}	Dyzartria	Napady drgawek ¹ , zespół niespokojnych nóg, dyskinezy późne ^{1, 5} , omdlenie ^{4, 16} , stan splątania			
Zaburzenia serca		Tachykardia ⁴ , kołatanie serca ²³	Wydłużenie odstępu QT ^{1, 12, 18} , bradykardia ³²			Kardiomiopatia i zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie				

Zaburzenia naczyńiowe		Niedociśnienie ortostatyczne ^{4, 16}		Żylna choroba zakrzepowozatorowa ¹		Udar mózgu ³³
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność ²³	Zapalenie błony śluzowej nosa			
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Zaparcia, niestrawność, wymioty ²⁵	Zaburzenia połykania ⁷	Zapalenie trzustki ¹ , niedrożność jelit		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy (AlAT) ³ , zwiększenie aktywności gamma-GT ³	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT) ³ w surowicy ³	Żółtaczka ⁵ , zapalenie wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					Obrzęk naczynioruchowy ⁵ , zespół Stevensa-Johnsona ⁵	Toksyczno-rozpływna martwica naskórka, rumień wielopostaciowy, ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), zapalenie naczyń krwionośnych skóry
Zaburzenia mięśniowoszkieletowe i tkanki łącznej					Rabdomioliza	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zatrzymanie moczu			
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy						Noworodkowy zespół odstawienia

						leku ³¹
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenie sprawności seksualnej	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia cyklu miesięczkowego		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy odstawienia (przerwania podawania) ^{1, 9}	Łagodna astenia, obrzęk obwodowy, drażliwość, gorączka		Złośliwy zespół neuroleptyczny ¹ , hipotermia		
Badania diagnostyczne				Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi ¹⁴		

- (1) Patrz punkt 4.4.
- (2) Senność może wystąpić zazwyczaj podczas pierwszych dwóch tygodni od rozpoczęcia przyjmowania produktu leczniczego i zwykle ustępuje w trakcie przewlekłego stosowania kwetiapiny.
- (3) Obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT) (zmiany od wartości prawidłowych do ≥ 3 x górnej prawidłowej wartości w dowolnym czasie) oraz gamma-GT u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Te zmiany zwykle ustępowały w trakcie dalszego leczenia kwetiapiną.
- (4) Kwetiapina, podobnie jak inne leki przeciwpyschotyczne 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 produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).
- (5) Oszacowane częstości działań niepożądanych pochodzą jedynie z danych porejestracyjnych dla kwetiapiny.
- (6) Stężenie glukozy we krwi na czczo ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L) lub stężenie glukozy we krwi nie na czczo ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) przynajmniej w jednym przypadku.
- (7) Zwiększenie częstości występowania utrudnień w połykaniu po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.
- (8) W oparciu o $> 7\%$ zwiększenie masy ciała w porównaniu z wyjściową. Występuje zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia u dorosłych.
- (9) Najczęściej występującymi objawami odstawienia obserwowanymi w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość ich występowania zmniejszyła się znacząco po 1 tygodniu od zaprzestania leczenia.
- (10) Stężenie triglicerydów > 200 mg/mL ($\geq 2,258$ mmol/L) (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (pacjenci < 18 lat) przynajmniej w jednym badaniu.
- (11) Stężenie cholesterolu ≥ 240 mg/mL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (pacjenci < 18 lat) przynajmniej w jednym badaniu. Zwiększenie stężenia frakcji LDL cholesterolu o ≥ 30 mg/mL ($\geq 0,769$ mmol/L) obserwowano bardzo często. Średnia zmiana u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie, wyniosła 41,7 mg/mL ($\geq 1,07$ mmol/L).
- (12) Patrz tekst poniżej.
- (13) Liczba płytek krwi $\leq 100 \times 10^9/L$ przynajmniej w jednym badaniu.
- (14) Na podstawie danych z raportów z badań klinicznych dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych, odnoszących się do zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi

- niezwiązanego z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.
- (15) Stężenia prolaktyny (pacjenci > 18 roku życia): > 20 µg/L (> 869,56 pmol/L) mężczyźni; > 30 µg/L (> 1304,34 pmol/L) kobiety w dowolnym czasie.
 - (16) Mogą prowadzić do upadków.
 - (17) Cholesterol frakcji HDL: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) u mężczyzn; < 50 mg/mL (1,282 mmol/L) u kobiet w dowolnym czasie.
 - (18) Częstość występowania u pacjentów, u których stwierdzono odstęp QT w zakresie od < 450 ms do ≥ 450 ms ze zwiększeniem o ≥ 30 ms. W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny średnia zmiana i częstość występowania u pacjentów, u których nastąpiło znaczące klinicznie zwiększenie odstępu, są porównywalne z wynikiem w grupie placebo.
 - (19) Zmiana od > 132 mmol/L do ≤ 132 mmol/L, co najmniej w jednym badaniu.
 - (20) Przypadki wyobrażeń oraz zachowań samobójczych były zgłaszane podczas leczenia kwetiapiną lub wkrótce po przerwaniu leczenia (patrz punkty 4.4 oraz 5.1).
 - (21) Patrz punkt 5.1.
 - (22) Zmniejszenie zawartości hemoglobiny do ≤ 13 g/dL (8,07 mmol/L) u mężczyzn; do ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) u kobiet co najmniej w jednym pomiarze występowało u 11% pacjentów przyjmujących kwetiapinę we wszystkich badaniach obejmujących otwarte leczenie przedłużone. U tych pacjentów średnie maksymalne zmniejszenie zawartości hemoglobiny w dowolnym momencie wynosiło - 1,50 g/dL.
 - (23) Zgłoszenia te często występowały w przypadku tachykardii, zawrotów głowy, niedociśnienia ortostatycznego i (lub) istniejącej choroby serca lub układu oddechowego.
 - (24) Na podstawie zmian od wartości prawidłowych do wartości potencjalnie istotnych klinicznie, w dowolnym czasie po rozpoczęciu badania i we wszystkich badaniach. Zmiany stężeń całkowitej T₄, wolnej T₄, całkowitej T₃ i wolnej T₃ były określone < 0,8 x LLN (pmol/L), a zmiana stężenia TSH jako > 5 mIU/L w dowolnym czasie.
 - (25) Na podstawie zwiększonej częstości wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat).
 - (26) Na podstawie zmiany liczby neutrofilów od ≥ 1,5 x 10⁹/L w warunkach wyjściowych do < 0,5 x 10⁹/L w dowolnym momencie podczas leczenia oraz na podstawie pacjentów z ciężką neutropenią (< 0,5 x 10⁹/L) oraz wystąpienia zakażenia w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny (patrz punkt 4.4).
 - (27) Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany liczby eozynofiliów są definiowane jako > 1 x 10⁹ komórek/L w dowolnym momencie.
 - (28) Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany liczby krwinek białych (WBC) są definiowane jako ≤ 3 x 10⁹/L w dowolnym momencie.
 - (29) Na podstawie raportów o działaniach niepożądanych dotyczących zespołu metabolicznego w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny.
 - (30) U niektórych pacjentów w toku badań klinicznych obserwowano pogorszenie więcej niż jednego czynnika metabolicznego, którymi są: masa ciała, stężenie glukozy we krwi oraz stężenie lipidów we krwi (patrz punkt 4.4).
 - (31) Patrz punkt 4.6.
 - (32) Może wystąpić podczas lub krótko po rozpoczęciu leczenia i może mu towarzyszyć niedociśnienie i (lub) omdlenie. Częstość jest oparta na raportach działań niepożądanych odnoszących się do bradykardii w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny.
 - (33) W oparciu o jedno retrospektywne, nierandomizowane badanie epidemiologiczne.

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

W związku ze stosowaniem kwetiapiny rzadko notowano ciężkie skórne działania niepożądane

(SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) oraz reakcję polekową z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS).

Dzieci i młodzież

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

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

Częstość występowania działań niepożądanych określona jest jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($> 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($> 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($> 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Zwiększenie stężenia prolaktyny ¹	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	Objawy pozapiramidowe ^{3, 4}	Omdlenie
Zaburzenia naczyniowe	Zwiększenie ciśnienia tętniczego 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 w wieku < 18 lat): $> 20\ \mu\text{g/L}$ ($> 869,56\ \text{nmol/L}$) u mężczyzn; $> 26\ \mu\text{g/L}$ ($> 1130,428\ \text{pmol/L}$) u kobiet w każdym wieku. Zwiększenie stężenia prolaktyny do $> 100\ \mu\text{g/L}$ wystąpiło u mniej niż 1% pacjentów.
- (2) Na podstawie zmian powyżej klinicznie istotnych progów (przyjętych za kryteriami National Institutes of Health) lub zwiększenia o $> 20\ \text{mmHg}$ w odniesieniu do ciśnienia skurczowego lub o $> 10\ \text{mmHg}$ w odniesieniu do ciśnienia rozkurczowego podczas dowolnego pomiaru w dwóch krótkotrwałych (3-6 tygodni) badaniach kontrolowanych placebo u dzieci i młodzieży w porównaniu z pacjentami dorosłymi.
- (3) Uwaga: Częstość występowania jest zbliżona do obserwowanej u dorosłych, jednak drażliwość u dzieci i młodzieży może wynikać z innych uwarunkowań klinicznych niż u dorosłych.
- (4) Patrz punkt 5.1.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Na ogół zgłaszane objawy przedmiotowe i podmiotowe wynikały z nasilenia znanych działań farmakologicznych substancji czynnej, czyli była to senność, uspokojenie, tachykardia, niedociśnienie tętnicze i objawy wynikające z działania przeciwocholinergicznego.

Przedawkowanie może prowadzić do wydłużenia odstępu QT, napadów drgawkowych, stanu padaczkowego, rozpadu mięśni prążkowanych, niewydolności oddechowej, zatrzymania moczu, splątania, zespołu majaczeniowego oraz (lub) pobudzenia psychicznego, śpiączki oraz zgonu. Pacjenci ze współistniejącą uprzednio ciężką chorobą układu sercowo-naczyniowego mogą być bardziej narażeni na wystąpienie efektów przedawkowania (patrz punkt 4.4, Niedociśnienie ortostatyczne).

Postępowanie w wypadku przedawkowania

Brak specyficznej odtrutki dla kwetiapiny. W przypadkach ciężkich objawów, należy wziąć pod uwagę możliwość zażycia kilku leków; zalecane jest leczenie na oddziale intensywnej opieki medycznej, w tym utrzymanie drożności dróg oddechowych, zapewnienie odpowiedniej ilości tlenu i wentylacji oraz monitorowanie i podtrzymywanie czynności układu sercowo-naczyniowego.

Na podstawie informacji w publicznie dostępnych źródłach wiadomo, że pacjenci z zespołem majaczeniowym i pobudzeniem oraz ewidentnym zespołem przeciwocholinergicznym mogą być leczeni fizostyginą 1-2 mg (ze stosowaniem ciągłego monitorowania EKG). Nie jest to zalecane jako leczenie standardowe, ze względu na potencjalny ujemny wpływ fizostygminy na przewodnictwo wewnątrzsercowe. Fizostygmina może być stosowana, jeżeli u pacjenta nie występują żadne nieprawidłowości w zapisie EKG. Nie należy stosować fizostygminy w przypadku zaburzeń rytmu, dowolnego stopnia bloku serca lub poszerzenia zespołu QRS.

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

W wypadkach przedawkowania kwetiapiny odporne na leczenie niedociśnienie tętnicze powinno być leczone z zastosowaniem odpowiednich procedur, takich jak podawanie dożylnych płynów oraz (lub) leków sympatykomimetycznych. Należy unikać stosowania epinefryny i dopaminy, ponieważ stymulacja receptorów beta-adrenergicznych może nasilić niedociśnienie w przypadku blokady alfa indukowanej przez kwetiapinę.

Ścisły nadzór lekarski i monitorowanie należy prowadzić do czasu wyzdrowienia pacjenta.

Po przedawkowaniu kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu maksymalna sedacja i maksymalne tętno występują z opóźnieniem, a powrót do stanu początkowego jest dłuższy niż po przedawkowaniu kwetiapiny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

Po przedawkowaniu kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu notowano tworzenie się bezoarów w żołądku; w dalszym postępowaniu z pacjentem zaleca się odpowiednią diagnostykę obrazową. Rutynowe płukanie żołądka może nie być skuteczne w usuwaniu bezoarów z powodu lepkiej konsystencji masy przypominającej gumę.

W niektórych przypadkach z powodzeniem dokonywano endoskopowego usunięcia bezoarów powstałych po przedawkowaniu leku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i obecny w osoczu u człowieka jej aktywny metabolit, norkwetiapina, działają na wiele receptorów neuroprzekaźników. Kwetiapina i norkwetiapina mają powinowactwo do receptorów serotoninergicznych (5HT₂) w mózgu oraz receptorów dopaminergicznych D₁ i D₂. Uważa się, że za przeciwpsychotyczne działanie kliniczne i małą częstość pozapiramidowych działań niepożądanych kwetiapiny, w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi, odpowiada bardziej wybiórcze działanie antagonistyczne wobec receptorów 5HT₂, niż na receptory D₂. Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują zauważalnego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, lecz mają duże powinowactwo do receptorów histaminergicznych oraz alfa₁-adrenergicznych i umiarkowane powinowactwo do receptorów alfa₂-adrenergicznych. 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 przeciwholinergiczne (na receptory muskarynowe). Hamowanie przez norkwetiapinę czynnika transportującego norepinefrynę (NET) oraz jej częściowe oddziaływanie agonistyczne na receptory 5HT_{1A} może przyczyniać się do skuteczności terapeutycznej kwetiapiny, jako leku przeciwdepresyjnego.

Działanie farmakodynamiczne

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

Z badań przedklinicznych, w których oceniano ryzyko wywołania objawów pozapiramidowych, wynika, że kwetiapina nie jest podobna do typowych leków przeciwpsychotycznych i ma właściwości atypowe. Podczas przewlekłego stosowania kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów D₂. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie kataleptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D₂. Podczas przewlekłego stosowania kwetiapina wybiórczo hamuje przewodnictwo w neuronach układu limbicznego, wywołując blokadę depolaryzacyjną szlaku mezolimbicznego, ale nie wpływając na zawierające dopaminę neurony układu nigrostriatalnego. Kwetiapina po krótkotrwałym i przewlekłym stosowaniu wywołuje nieznaczne objawy dystonii u uwrażliwionych haloperydołem lub nieotrzymujących wcześniej leków neuroleptycznych małą z rodzaju *Cebus* (patrz punkt 4.8) (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia

Skuteczność kwetiapiny w leczeniu schizofrenii potwierdzono w 6-tygodniowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo u pacjentów ze schizofrenią spełniających kryteria DSM-IV oraz jednym kontrolowanym badaniem klinicznym u pacjentów ze stabilną schizofrenią, gdzie kwetiapinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu zamieniono na kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

W badaniu kontrolowanym placebo, pierwszorzędnym punktem końcowym badania była zmiana oceny w skali PANSS w momencie ukończenia badania w porównaniu do oceny w chwili włączenia do badania. Stosowanie kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 400 mg/dobę, 600 mg/dobę i 800 mg/dobę skutkowało istotną statystycznie poprawą objawów psychotycznych w porównaniu z placebo. Działanie to było większe w przypadku stosowania dawek 600 mg i 800 mg niż po dawce 400 mg.

W 6-tygodniowym kontrolowanym badaniu klinicznym oceniającym zmianę produktu z tabletki o natychmiastowym uwalnianiu na tabletkę o przedłużonym uwalnianiu, pierwszorzędnym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, u których obserwowano brak skuteczności, np. którzy przegrali udział w badaniu z powodu braku skuteczności lub dla których całościowa ocena w skali PANSS zwiększyła się o 20% lub więcej od wizyty randomizacyjnej w porównaniu do którejkolwiek wizyty. U pacjentów, których stan ustabilizowano stosując kwetiapinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach od 400 do 800 mg, skuteczność leczenia była utrzymana po zmianie na równorzędną dawkę dobową kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu stosowaną raz na dobę.

W długotrwałym badaniu klinicznym ustabilizowanych pacjentów ze schizofrenią pozostających przez 16 tygodni na terapii podtrzymującej kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, produkt ten wykazał większą skuteczność w zapobieganiu nawrotom niż placebo. Szacowane ryzyko nawrotu po 6. miesiącach leczenia wynosiło 14,3% w grupie leczonej kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu do 68,2% w grupie otrzymującej placebo. Średnia dawka leku stosowana w badaniu wynosiła 669 mg. Podczas leczenia kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przez okres do 9 miesięcy (mediana 7 miesięcy) nie uzyskano dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania. Szczególnie podczas długotrwałego stosowania kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu nie wzrosła liczba zgłaszanych działań niepożądanych dotyczących zespołu pozapiramidowego i wzrostu masy ciała.

Choroba afektywna dwubiegunowa

W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano kwetiapinę w monoterapii w leczeniu epizodów maniakałnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, wykazała ona większą skuteczność niż placebo w redukcji objawów maniakałnych po 3 i po 12 tygodniach leczenia. Skuteczność kwetiapiny w porównaniu z placebo wykazano w dodatkowym 3-tygodniowym badaniu. Kwetiapinę podawano w dawkach od 400 mg do 800 mg na dobę, a średnia dawka wynosiła około 600 mg na dobę. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny z diwalproeksem lub litem w leczeniu ostrych, umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakałnych przez 3 oraz 6 tygodni są ograniczone, jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez pacjentów. Dane z badań klinicznych wykazały, iż po 3 tygodniach występuje efekt addycyjny. Drugie badanie kliniczne nie wykazało efektu addycyjnego po 6 tygodniach leczenia.

W badaniu klinicznym, u pacjentów z epizodami depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej I lub II typu, kwetiapina w dawce 300 mg/dobę wykazała większą skuteczność niż placebo w redukcji całkowitego wyniku w skali MADRS.

W dodatkowych czterech badaniach klinicznych dotyczących stosowania kwetiapiny, podczas 8-tygodniowej terapii u pacjentów z epizodami depresji o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I i II, stosowanie kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg, było znacząco skuteczniejsze niż placebo w odniesieniu do odpowiednich wartości: średnia poprawa według skali MADRS (ang. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) i odpowiedź zdefiniowana jako przynajmniej 50% poprawa całkowitego wyniku według skali MADRS w porównaniu do wartości wyjściowych. Nie stwierdzono różnicy w odpowiedzi pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących kwetiapinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu 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 postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg, było skuteczniejsze w porównaniu z placebo, w odniesieniu do objawów depresji, ale nie w odniesieniu do objawów maniakałnych.

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przeciwdziałania nawrotom oceniających kwetiapinę w połączeniu z lekami stabilizującymi nastrój u pacjentów z epizodami maniakałnymi, depresyjnymi lub

mieszanymi, połączenie z kwetiapiną wykazało większą skuteczność niż leki stabilizujące nastrój stosowane w monoterapii w wydłużaniu czasu do nawrotu zmienionego nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego). Kwetiapinę podawano w dawce od 400 mg do 800 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych w połączeniu z litem lub walproinianem.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu dotyczącym stosowania litu i kwetiapiny w porównaniu ze stosowaniem placebo i kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych pacjentów z ostrymi epizodami manii, różnica średniej poprawy wg skali Younga dla manii (ang. *Young Rating Scale for Mania*, YMRS) pomiędzy grupami otrzymującymi dodatkowo lit lub placebo wyniosła 2,8. Różnica w odpowiedzi na terapię (zdefiniowana jako 50% poprawa w stosunku do wartości wyjściowej mierzonej wg skali YMRS) wyniosła 11% (79% w grupie otrzymującej dodatkowo lit vs. 68% w grupie otrzymującej placebo).

W jednym długotrwałym badaniu (do 2 lat stosowania) oceniającym przeciwdziałanie nawrotom u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, kwetiapina wykazała większą skuteczność w porównaniu z placebo w wydłużaniu czasu do nawrotu zmiennego nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego) u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową I typu. Zmiany nastrojów obserwowano u 91 pacjentów (22,5%) w grupie stosującej kwetiapinę, u 208 pacjentów (51,5%) w grupie placebo i u 95 (26,1%) w grupie leczonej litem. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na terapię kwetiapiną, porównując dalsze leczenie kwetiapiną do zmiany terapii z kwetiapiny na lit, nie wydaje się by tej zmianie terapii towarzyszyło wydłużenie czasu do nawrotu zmienionego nastroju.

Duże epizody depresyjne w MDD

Dwa krótkotrwałe (6-tygodniowe) badania obejmowały pacjentów, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź na przynajmniej jeden lek przeciwdepresyjny. Kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 150 mg i 300 mg na dobę, podawana jako leczenie wspomagające do stosowanej terapii przeciwdepresyjnej (amitryptylina, bupropion, cytalopram, duloksetyna, escitalopram, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina lub wenlafaksyna) wykazała przewagę nad monoterapią lekiem przeciwdepresyjnym w łagodzeniu objawów depresyjnych, ocenioną przez poprawę ogólnych wyników w skali MADRS (średnia zmiana najmniejszych kwadratów (ang. *Least Squares*, LS) vs. Placebo: 2-3,3 punktu).

Nie oceniono długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. Długoterminowa skuteczność oraz bezpieczeństwo monoterapii zostały ustalone u pacjentów dorosłych.

Opisane poniżej badania prowadzono przy użyciu kwetiapiny w monoterapii, jednak należy podkreślić, że kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest wskazana wyłącznie do stosowania w leczeniu skojarzonym.

W trzech z czterech krótkoterminowych (do 8 tygodni) badań dotyczących stosowania kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu stosowana w dawkach 50 mg, 150 mg i 300 mg na dobę wykazała lepszą skuteczność niż placebo w łagodzeniu objawów depresyjnych, ocenioną przez poprawę punktacji ogólnej w skali MADRS (średnia zmiana LS vs. placebo 2-4 punktów).

W badaniach dotyczących zapobiegania nawrotom w monoterapii pacjenci z epizodami depresyjnymi ustabilizowani w fazie terapii otwartej kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przez przynajmniej 12 tygodni, zostali losowo przydzieleni do grupy stosującej kwetiapinę raz dziennie lub grupy placebo przez okres do 52 tygodni. Średnia dawka kwetiapiny podczas fazy randomizowanej wynosiła 177 mg/dobę. Częstość nawrotów wynosiła 14,2% w grupie stosującej kwetiapinę oraz 34,4% w grupie placebo.

W krótkotrwałym (9 tygodni) badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów w podeszłym wieku

(66-89 lat) bez choroby otępiennej, ale z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu dawkowana elastycznie w zakresie od 50 mg do 300 mg na dobę miała większą skuteczność niż placebo w ograniczaniu objawów depresyjnych, co wykazano przez poprawę ogólnych wyników w skali MADRS (średnia zmiana LS vs. placebo -7,54). W tym badaniu pacjenci przydzieleni losowo do grupy aktywnego leczenia otrzymywali kwetiapinę w dawkach 50 mg/dobę w dniach 1.-3.; dawka mogła być zwiększona do 100 mg/dobę w dniu 4. oraz do 150 mg/dobę w dniu 8. Następnie dawka mogła być zwiększana i do 300 mg/dobę, zależnie od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta. Średnia dawka dobową kwetiapiny wynosiła 160 mg. Tolerancja kwetiapiny stosowanej raz dziennie u pacjentów w podeszłym wieku, z pominięciem objawów pozapiramidowych (patrz punkt 4.8 i „Bezpieczeństwo kliniczne”), była porównywalna do tej obserwowanej u osób dorosłych (18-65 lat). Odsetek pacjentów randomizowanych powyżej 75 roku życia wynosił 19%.

Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych były podobne do tej w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% w przypadku kwetiapiny i 8,0% w przypadku placebo; epizody manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej: 11,2% w przypadku kwetiapiny i 11,4% w przypadku placebo). W krótkotrwałych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzanych wśród pacjentów z MDD oraz pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej większy odsetek objawów pozapiramidowych był obserwowany u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo. W krótkotrwałych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych wśród pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do 3,8% w grupie placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących monoterapii w dużej depresji, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% przy stosowaniu kwetiapiny oraz 3,2% w przypadku placebo. W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym dotyczącym monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku z MDD, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 2,3% w grupie placebo. W przypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej jak i dużej depresji, częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzii, zaburzeń pozapiramidowych, drżeń, dyskinezji, dystonii, niepokoju ruchowego, mimowolnych skurczów mięśni, hiperaktywności psychoruchowej i sztywności mięśni) nie przekroczyła 4% w żadnej z badanych grup.

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

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu porównującym zastosowanie litu z kwetiapiną do zastosowania kwetiapiny z placebo u dorosłych pacjentów z ciężkim epizodem manii wykazano więcej działań niepożądanych po stosowaniu litu z kwetiapiną w postaci o przedłużonym uwalnianiu (63% versus 48% w grupie stosującej kwetiapinę w postaci o przedłużonym uwalnianiu z placebo). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wykazały większą częstość występowania objawów pozapiramidowych, które stwierdzano u 16,8% pacjentów w grupie z terapią dodaną litem, a u 6,6% w grupie przyjmujących dodatkowo placebo, z których większość stanowiło drżenie występujące u 15,6% pacjentów w grupie litu, a u 4,9% pacjentów w grupie placebo. Częstość występowania senności była większa w grupie pacjentów stosujących kwetiapinę w połączeniu z litem (12,7%) niż w grupie pacjentów stosujących kwetiapinę z placebo (5,5%). Ponadto, zwiększenie masy ciała ($\geq 7\%$)

na koniec okresu leczenia wystąpiło u większego odsetka pacjentów leczonych litem (8,0%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (4,7%).

Dłuższe badania kliniczne dotyczące zapobiegania nawrotom miały okres otwarty (trwający od 4 do 36 tygodni), podczas którego pacjenci byli leczeni kwetiapiną, następnie okres odstawienia, podczas którego pacjenci byli losowo przydzielani do grupy stosującej kwetiapinę lub grupy placebo. U pacjentów przydzielonych do grupy stosującej 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 do stanu wyjściowego przed badaniem otwartym. U pacjentów przydzielonych do grupy placebo średnie zwiększenie masy ciała w okresie otwartym wynosiło 2,39 kg, a do 48. tygodnia okresu randomizacji 0,89 kg w porównaniu ze stanem wyjściowym przed badaniem otwartym.

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

We wszystkich krótkoterminowych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/L$, częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^9/L$ wynosiła 1,9% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę w porównaniu z 1,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania zmniejszenia liczby neutrofilów do przedziału $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ była taka sama (0,2%) u pacjentów leczonych kwetiapiną jak u pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z porównaniem względem innego leku) u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/L$ częstość wystąpienia u pacjentów leczonych kwetiapiną przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^9/L$ wynosiła 2,9%, a do $< 0,5 \times 10^9/L$ wynosiła 0,21%.

Z leczeniem kwetiapiną związane było występowanie zależnego od dawki zmniejszenia stężeń hormonów tarczycy. Częstość występowania tego zmniejszenia wynosiła 3,2% w przypadku kwetiapiny versus 2,7% w przypadku placebo. Częstość występowania wzajemnych, potencjalnie klinicznie istotnych zmniejszeń stężeń zarówno T_3 lub T_4 oraz TSH w tych badaniach była mała, a obserwowane zmiany poziomów hormonów tarczycy nie były związane z klinicznie objawową niedoczynnością tarczycy. Zmniejszenie całkowitej i wolnej T_4 było maksymalne w pierwszych sześciu tygodniach leczenia kwetiapiną, bez dalszego zmniejszania się ich w toku leczenia długoterminowego. W około 2/3 wszystkich przypadków zaprzestanie leczenia kwetiapiną skutkowało odwróceniem efektu leku na poziom całkowitej i wolnej T_4 , niezależnie od czasu trwania leczenia.

Zaćma/zmętnienie soczewki

W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę kataraktogennego wpływu kwetiapiny (w dawkach 200-800 mg/dobę) versus rysperydon (w dawkach 2-8 mg) u pacjentów z zaburzeniem schizoafektywnym, odsetek pacjentów ze zwiększeniem stopnia zmętnienia soczewki nie był większy u pacjentów przyjmujących kwetiapinę (4%) w porównaniu z rysperydonem (10%), w odniesieniu do pacjentów z okresem ekspozycji na lek wynoszącym co najmniej 21 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny sprawdzano w 3-tygodniowym badaniu z kontrolą placebo dotyczącym leczenia manii (n=284 pacjentów z USA, w wieku 10-17 lat). U około 45% populacji pacjentów zdiagnozowano także ADHD. Przeprowadzono również 6-tygodniowe badanie z kontrolą placebo dotyczące leczenia schizofrenii (n=222 pacjentów, w wieku 13-17 lat). W obydwu badaniach wykluczono pacjentów ze stwierdzonym brakiem reakcji na kwetiapinę. Leczenie kwetiapiną rozpoczęto od dawki 50 mg/dobę, którą w drugim dniu zwiększono do

100 mg/dobę; następnie dawkę stopniowo zwiększano do dawki docelowej (mania 400-600 mg/dobę; schizofrenia 400-800 mg/dobę) poprzez dodanie 100 mg/dobę, w dwóch lub trzech dawkach.

W badaniach dotyczących manii różnica w średniej zmianie LS (*metoda najmniejszych kwadratów*) w skali YMRS w punktacji ogólnej (aktywne leczenie minus placebo) w porównaniu do wartości wyjściowych wyniosła -5,21 w grupie leczonej kwetiapiną 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 kwetiapiną 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 kwetiapiną w dawce 400 mg/dobę i -9,29 w grupie stosującej kwetiapinę 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 (odpowiedź zdefiniowana jako $\geq 30\%$ redukcja w porównaniu z wartościami wyjściowymi w skali PANSS w punktacji ogólnej). Zarówno w badaniach dotyczących manii, jak i schizofrenii, stosowanie wyższych dawek związane było z niższym liczbowo wskaźnikiem odpowiedzi.

W trzecim krótkoterminowym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z zastosowaniem monoterapii kwetiapiną w postaci o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, skuteczność leczenia nie została wykazana. Nie są dostępne dane dotyczące wyników utrzymania efektu leczenia lub zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkotrwałych badaniach klinicznych wśród pacjentów pediatrycznych z zastosowaniem kwetiapiny opisanych powyżej częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie przyjmujących leczenie aktywne vs. placebo wynosiła 12,9% vs. 5,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 3,6% vs. 1,1% w badaniu dotyczącym manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej oraz 1,1% vs. 0% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Odsetki przypadków przyrostu masy ciała $\geq 7\%$ względem wartości wyjściowej w grupie przyjmujących lek aktywny vs. placebo wynosiły 17% vs. 2,5% w badaniach dotyczących schizofrenii oraz manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej oraz 13,7% vs. 6,8% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Odsetki zdarzeń związanych z samobójstwem w grupie leczonych lekiem aktywnym versus placebo wynosiły 1,4% vs. 1,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 1,0% vs. 0% w badaniu dotyczącym manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej oraz 1,1% vs. 0% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Podczas przedłużonej fazy obserwacji kontrolnej po leczeniu w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej zaobserwowano dwa dodatkowe zdarzenia związane z samobójstwem u dwóch pacjentów; jeden z tych pacjentów w czasie zaistnienia zdarzenia przyjmował leczenie kwetiapiną.

Bezpieczeństwo stosowania długoterminowego

26-tygodniowe otwarte przedłużenie badań ostrych (n=380 pacjentów), z kwetiapiną elastycznie dawkowaną w dawce 400-800 mg/dobę, dostarczyło dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa. Zwiększenie ciśnienia tętniczego było zgłaszane u dzieci i młodzieży, a zwiększenie łaknienia, objawy pozapiramidowe oraz zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy były notowane u dzieci i młodzieży częściej niż wśród pacjentów dorosłych (patrz punkty 4.4 oraz 4.8). W odniesieniu do przyrostu masy ciała, to po uwzględnieniu prawidłowego wzrostu w dłuższym czasie, jako miarę klinicznie istotnej zmiany przyjęto zwiększenie wskaźnika masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI) o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego; kryterium to spełniło 18,3% pacjentów, którzy byli leczeni kwetiapiną przez co najmniej 26 tygodni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana. Maksymalne stężenie kwetiapiny i norkwetiapiny w osoczu po zastosowaniu kwetiapiny jest osiągane po około 6 godzinach (T_{max}). Maksymalne stężenie molowe aktywnego metabolitu, norkwetiapiny, w stanie stacjonarnym wynosi około 35% wartości uzyskiwanych dla kwetiapiny.

Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa i proporcjonalna do dawki dla dawki 800 mg podawanej raz na dobę. Gdy kwetiapinę podawaną raz na dobę porównuje się z taką samą całkowitą dawką dobową fumaranu kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu (kwetiapina o natychmiastowym uwalnianiu) podawanej dwa razy na dobę, pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) jest równoważne, ale maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest o 13% niższe w stanie ustalonym. Porównując kwetiapinę z kwetiapiną o natychmiastowym uwalnianiu, wartość AUC metabolitu norkwetiapiny jest o 18% mniejsza.

W badaniu oceniającym wpływ pokarmu na biodostępność kwetiapiny stwierdzono, że pokarm bogaty w tłuszcze powodował znacząco statystycznie zwiększenie C_{max} i AUC kwetiapiny, o odpowiednio 50% i 20%. Nie można wykluczyć, że wpływ posiłków wysokotłuszczowych w przypadku tej postaci leku może być większy. Dla porównania, lekki posiłek nie wywierał znaczącego wpływu na C_{max} lub AUC kwetiapiny. Zaleca się przyjmowanie kwetiapiny raz dziennie bez jedzenia.

Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

Metabolizm

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny, w postaci niezmienionej wydalone 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.

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

Eliminacja

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

Szczególne grupy pacjentów

Płeć

Farmakokinetyka kwetiapiny nie różni się u mężczyzn i kobiet.

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Średni klirens kwetiapiny w osoczu był 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.

Zaburzenia czynności wątroby

Średni klirens kwetiapiny w osoczu zmniejsza się o około 25% u osób ze stwierdzonym zaburzeniem czynności wątroby (stabilna marskość alkoholowa wątroby). Jako że kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby spodziewane jest zwiększenie stężenia kwetiapiny w osoczu. U tych pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki leku (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Poddano analizie dane z badań farmakokinetycznych przeprowadzonych z udziałem 9 dzieci w wieku 10-12 lat i 12 młodych pacjentów stosujących ustalone dawki 400 mg kwetiapiny dwa razy na dobę. W stanie stacjonarnym, znormalizowane względem dawki stężenie w osoczu substancji macierzystej, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) było na ogół podobne, jak u pacjentów dorosłych, chociaż C_{max} u dzieci miało wartości z górnej części zakresu obserwowanego u dorosłych. Wartości AUC i C_{max} czynnego metabolitu, norkwetiapiny, były większe, w przybliżeniu odpowiednio 62% i 49 % u dzieci (w wieku 10-12 lat) oraz odpowiednio 28% i 14% u młodzieży (w wieku 13-17 lat) w porównaniu z pacjentami dorosłymi.

Brak dostępnych informacji na temat stosowania kwetiapiny u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W serii badań genotoksyczności *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono dowodów na genotoksyczność kwetiapiny. U zwierząt laboratoryjnych przy klinicznie istotnym poziomie ekspozycji zaobserwowano następujące zmiany, które nie zostały dotychczas potwierdzone w długoterminowych badaniach klinicznych:

U szczurów obserwowano odkładanie się barwnika w tarczycy; u małp *Cynomolgus* zaobserwowano hipertrofię pęcherzyków gruczołu tarczowego, obniżenie w osoczu stężeń T₃, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby białych i czerwonych krwinek; a u psów zmętnienie soczewki i zaćmę (patrz punkt 5.1 Zaćma/zmętnienie soczewki).

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

W badaniu dotyczącym płodności przeprowadzonym u szczurów stwierdzono marginalne zmniejszenie płodności samców oraz ciężę urojone, przedłużające się fazy międzyrujowe, wydłużenie czasu od kohabitacji do spółkowania oraz zmniejszenie odsetka cięż. Te efekty są związane ze zwiększeniem stężenia prolaktyny i nie mają bezpośredniego znaczenia u ludzi ze względu na różnice międzygatunkowe w zakresie hormonalnej regulacji rozrodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), typ A

Laktoza

Maltoza krystaliczna

Talk

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), typ A

Cytrynian trietylu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biały, nieprzezroczysty blister z folii PVC/PCTFE/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 50, 60, 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

200 mg, pozwolenie nr:

300 mg, pozwolenie nr:

400 mg, pozwolenie nr:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO