

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Etiagen, 25 mg, tabletki powlekane
Etiagen, 100 mg, tabletki powlekane
Etiagen, 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Etiagen, 25 mg

Każda tabletkę zawiera 25 mg kwetiapiny w postaci kwetiapiny fumaranu.

Etiagen, 100 mg

Każda tabletkę zawiera 100 mg kwetiapiny w postaci kwetiapiny fumaranu.

Etiagen, 200 mg

Każda tabletkę zawiera 200 mg kwetiapiny w postaci kwetiapiny fumaranu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Etiagen, 25 mg: Każda tabletkę zawiera 4,50 mg laktozy (jako laktoza jednowodna) i około 0,22 mg sodu

Etiagen, 100 mg: Każda tabletkę zawiera 18,00 mg laktozy (jako laktoza jednowodna) i około 0,87 mg sodu

Etiagen, 200 mg: Każda tabletkę zawiera 36,00 mg laktozy (jako laktoza jednowodna) w jednej tabletkę i około 1,74 mg sodu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Etiagen, 25 mg, tabletki powlekane

Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane barwy brzoskwiowej z wytłoczonym napisem „Q” po jednej stronie.

Etiagen, 100 mg, tabletki powlekane

Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane barwy żółtej z wytłoczonym napisem „Q” powyżej napisu „100” po jednej stronie.

Etiagen, 200 mg, tabletki powlekane

Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane barwy białej z wytłoczonym napisem „Q” powyżej napisu „200” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Etiagen jest wskazany w:

- Leczeniu schizofrenii.
- Leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, w tym:
 - leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów manii związanych z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym;
 - leczeniu dużych epizodów depresyjnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego;
 - w zapobieganiu nawrotom epizodów manii lub depresji u pacjentów z zaburzeniem

afektywnym dwubiegunowym, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dla każdego ze wskazań stosowany jest inny schemat dawkowania. Należy upewnić się, że pacjent otrzymał wyraźne informacje dotyczące dawkowania właściwego dla jego choroby.

Dorośli

W leczeniu schizofrenii

W leczeniu schizofrenii kwetiapinę należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobowa w pierwszych czterech dniach 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 dostosowywać aż do typowej skutecznej dawki wynoszącej 300 mg do 450 mg na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji na leczenie u indywidualnego pacjenta, dawkę można modyfikować w zakresie od 150 do 750 mg na dobę.

W leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów manii związanych z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym

W leczeniu epizodów manii związanych z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym kwetiapinę należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobowa przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 100 mg (dzień 1.), 200 mg (dzień 2.), 300 mg (dzień 3.) i 400 mg (dzień 4.). Można dalej zwiększać dawkę do osiągnięcia dawki 800 mg w 6. dniu leczenia, przy czym dobowe zwiększenie dawki nie powinno być większe niż o 200 mg.

Dawkę można modyfikować w przedziale od 200 do 800 mg na dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta. Typowa skuteczna dawka mieści się w przedziale między 400 a 800 mg na dobę.

W leczeniu dużych epizodów depresyjnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego

Kwetiapinę należy podawać jeden raz na dobę przed położeniem się spać. Całkowita dawka dobowa w pierwszych czterech dniach leczenia wynosi odpowiednio: 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.) i 300 mg (dzień 4.). Zalecana dawka dobowa wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano dodatkowych korzyści u pacjentów stosujących 600 mg w porównaniu z pacjentami stosującymi 300 mg (patrz punkt 5.1). U niektórych pacjentów stwierdzono skuteczność dawki 600 mg. Leczenie dawkami powyżej 300 mg powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Badania kliniczne wykazały, że w przypadku wątpliwości odnośnie tolerancji leku u niektórych pacjentów można rozważyć zmniejszenie dawki do 200 mg.

W zapobieganiu nawrotów epizodów zaburzenia afektywnego dwubiegunowego

W zapobieganiu nawrotów epizodów manii, mieszanych lub depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego u pacjentów, u których zaobserwowano reakcję na leczenie kwetiapiną stanów ostrych w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym, należy kontynuować leczenie, utrzymując taką samą dawkę leku. Dawkę można dostosować w zależności od odpowiedzi klinicznej oraz tolerancji na lek u indywidualnego pacjenta, w przedziale od 300 do 800 mg na dobę przyjmowanych dwa razy na dobę. Należy pamiętać o tym, że najniższa skuteczna dawka jest stosowana w terapii podtrzymującej.

Osoby w podeszłym wieku

Podobnie jak inne przeciwpsychotyczne produkty lecznicze, u osób w podeszłym wieku kwetiapinę należy stosować z dużą ostrożnością, szczególnie w początkowym okresie ustalania dawki. Może być konieczne wolniejsze zwiększanie dawki i podawanie mniejszej dawki dobowej niż u młodszych pacjentów, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji na leczenie u indywidualnego pacjenta. Klirens osoczowy kwetiapiny może być zmniejszony o 30 - 50% u osób w podeszłym wieku, w porównaniu z młodszymi pacjentami.

Skuteczność i bezpieczeństwo nie zostało określone u pacjentów powyżej 65. roku życia z epizodami depresyjnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego.

Dzieci i młodzież

Kwetiapiny nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18. roku życia w związku z brakiem informacji o stosowaniu leku w tej grupie pacjentów. Dostępne badania kliniczne z grupą kontrolną placebo są przedstawione w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby modyfikowania dawek u chorych z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Kwetiapina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie. W związku z tym kwetiapinę należy stosować ostrożnie w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowej fazie leczenia. Pacjenci z rozpoznanymi zaburzeniami czynności wątroby powinni rozpoczynać leczenie od dawki 25 mg na dobę. Dawka powinna być zwiększana codziennie, o 25 do 50 mg na dobę, aż do osiągnięcia dawki skutecznej, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta.

Sposób podawania

Kwetiapinę można stosować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ kwetiapina ma kilka wskazań, dlatego profil bezpieczeństwa należy rozważyć w odniesieniu do konkretnego pacjenta, diagnozy i stosowanej dawki.

Dzieci i młodzież

Kwetiapina nie jest zalecana dla dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, ze względu na brak danych wspierających zastosowanie w tej grupie wiekowej. W badaniach klinicznych z wykorzystaniem kwetiapiny wykazano, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa określonego u dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane u dzieci i młodzieży wystąpiły z większą częstością niż u dorosłych (zwiększenie apetytu, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa i omdlenia) lub mogą mieć inne skutki u dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe i drażliwość) oraz zidentyfikowano jedno działanie niepożądane, którego nie obserwowano wcześniej w badaniu w grupie dorosłych (wzrost ciśnienia tętniczego krwi). U dzieci i młodzieży zaobserwowano również zmiany w badaniach czynności tarczycy.

Ponadto, brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania kwetiapiny u dzieci i młodzieży dłuższego niż 26 tygodni, odnośnie wzrostu i dojrzewania. Nie jest znany długoterminowy wpływ na rozwój poznawczy i behawioralny.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży, stosowanie kwetiapiny wiązało się ze zwiększeniem (w porównaniu z placebo) częstości występowania objawów pozapiramidowych (ang. *extrapyramidal symptoms*, EPS) u chorych na schizofrenię manię dwubiegunową i dwubiegunową depresję (patrz punkt 4.8).

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej klinicznie remisji. Poprawa może nie wystąpić przez kilka pierwszych lub więcej tygodni leczenia i w związku z tym przez ten czas pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw zwiększa się we wczesnej fazie poprawy klinicznej.

Ponadto, lekarze powinni uwzględniać ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym przerwaniu leczenia kwetiapiną, ze względu na znane czynniki ryzyka leczonej choroby.

Inne zaburzenia psychiczne, w których stosowana jest kwetiapina, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem samobójstw. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z dużymi epizodami depresji. Takie same środki ostrożności w obserwacji pacjentów leczonych z powodu dużych epizodów depresji należy podjąć w trakcie leczenia pacjentów z powodu innych zaburzeń psychicznych.

Pacjenci z próbami samobójczymi w wywiadzie lub wykazujący znaczny stopień nasilenia myśli samobójczych przed rozpoczęciem leczenia, wykazują większe ryzyko myśli oraz prób samobójczych i powinni być uważnie obserwowani w trakcie leczenia. W metaanalizie kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych z udziałem dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi stwierdzono zwiększone ryzyko zachowań samobójczych w grupie pacjentów poniżej 25 lat stosujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu z placebo.

W trakcie leczenia należy uważnie obserwować pacjentów, szczególnie z grupy ryzyka zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawkowania. Pacjenci (i opiekunowie pacjentów) powinni być ostrzeżeni o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu i niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza, jeśli te objawy wystąpią.

W krótkoterminowych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów z dużymi epizodami depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi w grupie dorosłych pacjentów (poniżej 25 roku życia), którzy byli leczeni kwetiapiną, w porównaniu do grupy z placebo (3,0% vs. 0%).

W populacyjnym, retrospektywnym badaniu z zastosowaniem kwetiapiny w leczeniu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi wykazano zwiększone ryzyko samookaleczeń i samobójstw u pacjentów w wieku od 25 do 64 lat bez samookaleczeń w wywiadzie podczas stosowania kwetiapiny z innymi lekami przeciwdepresyjnymi.

Ryzyko metaboliczne

Ze względu na obserwowane ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmiany masy ciała, stężenia glukozy we krwi (patrz hiperglikemia) i lipidów, które obserwowano w badaniach klinicznych, parametry metaboliczne pacjentów należy ocenić w momencie rozpoczęcia leczenia oraz należy regularnie kontrolować zmiany tych parametrów w czasie trwania leczenia. W przypadku pogorszenia tych parametrów należy zastosować odpowiednie postępowanie kliniczne (patrz również punkt 4.8).

Objawy pozapiramidowe

U dorosłych pacjentów w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, stosowanie kwetiapiny związane było ze zwiększeniem częstości występowania objawów pozapiramidowych w grupie pacjentów leczonych z powodu epizodów dużej depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym w porównaniu do grupy placebo (patrz punkt 4.8 i 5.1).

Stosowanie kwetiapiny było związane z rozwojem akatyzy, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub wyczerpującym niepokojem i potrzebą ruchu z często towarzyszącą niezdolnością do siedzenia lub stania. Takie objawy najczęściej występują w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpią takie objawy, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

Późne dyskinezy

W razie wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych późnych dyskinez należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie kwetiapiny. Objawy późnej dyskinezy mogą pojawić się lub nasilić po odstawieniu kwetiapiny (patrz punkt 4.8).

Senność i zawroty głowy

Leczenie kwetiapiną było związane z występowaniem senności i pokrewnych objawów, takich jak sedacja (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z depresją dwubiegunową, objawy te pojawiały się zazwyczaj w ciągu pierwszych 3 dni leczenia i miały najczęściej nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Pacjenci odczuwający senność o ciężkim nasileniu mogą wymagać częstszych wizyt od minimum 2 tygodni od wystąpienia senności lub do czasu ustąpienia objawów oraz może być konieczne rozważenie przerwania leczenia.

Niedociśnienie ortostatyczne

Leczenie kwetiapiną było związane z niedociśnieniem ortostatycznym oraz zawrotami głowy (patrz punkt 4.8), które podobnie jak senność, manifestowały się zwykle w początkowym okresie zwiększania dawki. Może to zwiększać częstość przypadkowych urazów (upadków), zwłaszcza w populacji osób w podeszłym wieku. Dlatego należy zalecić pacjentom zachowanie ostrożności, dopóki nie poznają potencjalnych skutków działania leku.

Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu krążenia, zaburzeniami krążenia mózgowego i wszelkimi innymi stanami mogącymi predysponować do hipotonii. W przypadku wystąpienia hipotonii ortostatycznej należy rozważyć zmniejszenie dawki lub bardziej stopniowe jej zwiększanie, zwłaszcza u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Zespół bezdechu sennego

U pacjentów stosujących kwetiapinę obserwowano zespół bezdechu sennego. U pacjentów z bezdechem sennym w wywiadzie lub czynnikami ryzyka wystąpienia bezdechu sennego, takimi jak nadwaga / otyłość lub płęć męska, przyjmujących jednocześnie leki przeciwdepresyjne działające na OUN, należy ostrożnie stosować kwetiapinę.

Napady drgawek

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną nie stwierdzano różnicy częstości występowania napadów drgawek u osób otrzymujących kwetiapinę i u osób otrzymujących placebo. Brak danych na temat częstości występowania drgawek u pacjentów z padaczką w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych przeciwpsychotycznych produktów leczniczych, zaleca się ostrożność przy podawaniu kwetiapiny chorym z napadami drgawkowymi w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Złośliwy zespół neuroleptyczny był związany z leczeniem przeciwpsychotycznym, w tym kwetiapiną (patrz punkt 4.8). Do klinicznych objawów tego zespołu należą: hipertermia, zaburzenia świadomości, sztywność mięśni, niestabilność autonomicznego układu nerwowego i zwiększona aktywność fosfokinazy kreatyny. W takich przypadkach należy odstawić kwetiapinę i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia i agranulocytoza

W badaniach klinicznych dotyczących kwetiapiny niezbyt często opisywano przypadki ciężkiej neutropenii (liczba granulocytów obojętnochłonnych $<0,5 \times 10^9/l$). Większość tych przypadków występowała w ciągu kilku miesięcy od rozpoczęcia terapii kwetiapiną. Nie wykazano wyraźnego związku z dawką produktu leczniczego. W okresie po wprowadzeniu leku do obrotu niektóre przypadki zakończyły się zgonem. Do możliwych czynników ryzyka neutropenii należą wcześniejsza mała liczba białych krwinek (WBC) oraz neutropenia wywołana lekami w wywiadzie. Jednakże, w niektórych przypadkach wystąpiła ona u pacjentów bez istniejących wcześniej czynników ryzyka. Podawanie kwetiapiny należy przerwać u pacjentów z liczbą granulocytów obojętnochłonnych $<1,0 \times$

10⁹/l. Pacjentów należy obserwować celem wykrycia objawów zakażenia oraz należy kontrolować liczbę granulocytów obojętnochłonnych (dopóki ich liczba nie przekroczy 1,5 x 10⁹/l) (patrz punkt 5.1).

U pacjentów z zakażeniem lub gorączką należy brać pod uwagę neutropenię, szczególnie w przypadku braku ewidentnego czynnika (ów) predysponujących i należy zastosować odpowiednie postępowanie kliniczne.

Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłaszania wystąpienia objawów spójnych z agranulocytozą lub infekcją (np. gorączki, osłabienia, senności, bólu gardła) w każdym momencie w trakcie leczenia kwetiapiną. U tych pacjentów należy bezzwłocznie określić liczbę białych krwinek WBC oraz bezwzględną liczbę neutrofilii (ANC) wykonywane, szczególnie w przypadku braku czynników predysponujących.

Działanie antycholinergiczne (muskarynowe)

Norkwetiapina, czynny metabolit kwetiapiny, wykazuje umiarkowane do silnego powinowactwo do różnych podtypów receptorów muskarynowych. Przyczynia się to do występowania działań niepożądanych odzwierciedlających działanie antycholinergiczne kwetiapiny stosowanej w zalecanych dawkach, stosowanej w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu antycholinergicznym oraz w przypadkach przedawkowania. U pacjentów przyjmujących leki o działaniu antycholinergicznym (muskarynowym) kwetiapinę należy stosować ostrożnie. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnym lub potwierdzonym w wywiadzie wcześniejszym zatrzymaniem moczu, klinicznie istotnym przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością jelit lub podobnymi schorzeniami, zwiększonym ciśnieniem śródgałkowym lub jaskrą (Patrz punkty 4.5, 4.8, 5.1 i 4.9).

Interakcje

Patrz punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnym induktorem enzymów wątrobowych, takim jak karbamazepina lub fenytoina, znacząco zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność terapii kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe, terapię kwetiapiną można rozpocząć tylko, gdy lekarz uzna, że korzyści ze stosowania kwetiapiny przeważają nad ryzykiem odstawienia terapii lekami indukującymi enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby wszelkie zmiany w stosowaniu leku indukującego enzymy wątrobowe były stopniowe, a w razie potrzeby należy go zastąpić lekiem nieindukującym enzymów wątrobowych (np. walproinianem sodu).

Masa ciała:

Obserwowano przyrost masy ciała u pacjentów leczonych kwetiapiną. Należy kontrolować masę ciała pacjenta, zgodnie z przyjętymi wytycznymi postępowania przeciwpsychotycznego (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Hiperglikemia

Obserwowano hiperglikemię i / lub rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z występującą sporadycznie kwasica ketonową lub, rzadko, śpiączką, w tym kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano uprzednie zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Wskazane jest odpowiednie monitorowanie kliniczne zgodnie z przyjętymi wytycznymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjentów leczonych jakimikolwiek lekami przeciwpsychotycznymi, w tym kwetiapiną, należy obserwować w kierunku rozwoju objawów hiperglikemii (takich jak nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierny apetyt i osłabienie). Należy okresowo kontrolować pacjentów z cukrzycą lub czynnikami jej ryzyka, pod kątem pogorszenia kontroli glikemii. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

Lipidy

W badaniach klinicznych dotyczących kwetiapiny (patrz punkt 4.8), obserwowano podwyższenie stężenia triglicerydów, cholesterolu LDL (lipoprotein małej gęstości, ang. *low density lipoproteins*)

oraz cholesterolu całkowitego, jak również obniżenie stężenia cholesterolu HDL (ang. *high density lipoproteins*). Zmiany stężenia lipidów powinny być leczone, jeżeli są istotne klinicznie.

Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych oraz podczas stosowania zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, nie obserwowano związku kwetiapiny z trwałym wydłużeniem odstępu QT. Jednakże, po wprowadzeniu leku do obrotu, obserwowano wydłużenie odstępu QT po dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) oraz po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Tak jak w przypadku innych przeciwpsychotycznych produktów leczniczych, należy zachować szczególną ostrożność przepisując kwetiapinę pacjentom z chorobą niedokrwinną serca lub z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie. Należy również zachować ostrożność podając kwetiapinę łącznie z lekami, o których wiadomo, że prowadzą do wydłużenia odstępu QT, oraz stosując równocześnie z neuroleptykami, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem serca, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

Zapalenie mięśnia sercowego i kardiomiopatia

Zapalenie mięśnia sercowego i kardiomiopatia były zgłaszane w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu, jednak nie ustalono związku przyczynowego z kwetiapiną. U pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii lub zapaleniem mięśnia sercowego leczenie kwetiapiną należy poddać ponownej ocenie.

Odstawienie leku

Po nagłym przerwaniu terapii kwetiapiną opisywano ostre objawy odstawienia, takie jak bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunkę, wymioty, zawroty głowy oraz nadmierną pobudliwość. Zalecane jest stopniowe odstawianie produktu leczniczego w czasie przynajmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Nadużywanie i nieprawidłowe zastosowanie:

Były zgłaszane przypadki niewłaściwego stosowania i nadużywania. Przy przepisywaniu kwetiapiny u pacjentów z historią nadużywania alkoholu lub stosowania narkotyków może być konieczne zachowanie ostrożności.

Pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami psychicznymi w przebiegu zmian otępiennych

Kwetiapina nie jest zarejestrowana do leczenia objawów psychicznych w przebiegu chorób otępiennych.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, z randomizacją, obserwowano około trzykrotny wzrost ryzyka wystąpienia zaburzeń krążenia mózgowego w grupie pacjentów z otępieniem, w której stosowano niektóre atypowe przeciwpsychotyczne produkty lecznicze. Mechanizm odpowiedzialny za podwyższenie ryzyka nie jest znany. Nie da się wykluczyć wzrostu takiego ryzyka w przypadku stosowania innych przeciwpsychotycznych produktów leczniczych oraz w innych populacjach pacjentów. Kwetiapinę należy stosować z ostrożnością u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka udaru mózgu.

Metaanaliza badań nad przeciwpsychotycznymi produktami leczniczymi wykazała, że pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami psychicznymi w przebiegu otępienia są obciążeni wyższym ryzykiem zgonu w porównaniu do grupy placebo. W dwóch 10-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo, dotyczących tej samej populacji pacjentów (n=710; średni wiek: 83 lata; zakres wiekowy: 56-99 lat), wskaźnik śmiertelności w grupie pacjentów leczonych kwetiapiną wynosił 5,5% w porównaniu z 3,2% w grupie placebo. Pacjenci objęci tymi badaniami umierali z różnych przyczyn, które były spójne ze spodziewanymi dla tej populacji.

Pacjenci w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona/parkinsonizmem

W populacyjnym, retrospektywnym badaniu z zastosowaniem kwetiapiny w leczeniu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi wykazano zwiększone ryzyko zgonu u pacjentów w wieku powyżej 65 roku życia. Związek ten nie występował po usunięciu pacjentów z chorobą Parkinsona

z analizy. Należy zachować ostrożność, jeżeli kwetiapina jest przepisywana pacjentom w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona.

Zaburzenia połykania

W trakcie stosowania kwetiapiny obserwowano zaburzenia połykania (patrz punkt 4.8). Należy ostrożnie stosować kwetiapinę u pacjentów z ryzykiem rozwoju zachłystowego zapalenia płuc.

Zaparcie i niedrożność jelit

Zaparcie stanowi czynnik ryzyka niedrożności jelit. Podczas stosowania kwetiapiny obserwowano zaparcia i niedrożność jelit (patrz punkt 4.8). Obejmuje to przypadki zgonów pacjentów, którzy znajdowali się w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia niedrożności jelit, w tym tych, którzy otrzymywali jednocześnie wiele leków, które zmniejszają ruchliwość jelit i / lub nie zgłaszali objawów zaparcia. Pacjenci z zaparciem / niedrożnością jelit wymagają uważnego monitorowania i pilnej opieki.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

Zgłaszano przypadki żylny choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania przeciwpyschotycznych produktów leczniczych. Ze względu na to, że u pacjentów leczonych przeciwpyschotycznymi produktami leczniczymi często występują nabyte czynniki ryzyka ŻChZZ, przed i podczas leczenia kwetiapiną należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka ŻChZZ i stosować środki zapobiegawcze.

Zapalenie trzustki

Zapalenie trzustki było obserwowane w badaniach klinicznych oraz w badaniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, jednak związek przyczynowo-skutkowy nie został ustalony. W badaniach po wprowadzeniu produktu do obrotu, stwierdzano u wielu pacjentów obecność czynników ryzyka mających związek z zapaleniem trzustki, takich jak zwiększony poziom triglicerydów (patrz punkt 4.4 lipidy), kamienie żółciowe oraz spożywanie alkoholu.

Dodatkowe informacje

Dane odnośnie stosowania kwetiapiny w średnio nasilonych lub ciężkich epizodach manii łącznie z solą sodową kwasu walproinowego lub litem są ograniczone; jednakże taka terapia łączona była dobrze tolerowana (patrz punkty 4.8 i 5.1). Z danych tych wynika, że w trzecim tygodniu terapia wykazuje efekt addycyjny.

Laktoza

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Biorąc pod uwagę wpływ kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego jednocześnie z innymi produktami leczniczymi o działaniu na ośrodkowy układ nerwowy, jak również 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 przemianę kwetiapiny katalizowane przez cytochrom P450. W badaniu dotyczącym interakcji, w grupie zdrowych ochotników, równoczesne podawanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem, będącym inhibitorem enzymu CYP3A4, prowadziło do pięcio- do ośmiokrotnego wzrostu wartości pola pod krzywą (AUC – ang. *area under curve*) kwetiapiny. Na tej podstawie wykazano,

że przeciwwskazane jest równoczesne stosowanie kwetiapiny z inhibitorami CYP3A4. Nie zaleca się także spożywania soku z grejpfruta podczas terapii kwetiapiną.

W badaniu dotyczącym stosowania wielu dawek u pacjentów, w celu określenia właściwości farmakokinetycznych kwetiapiny stosowanej przed i w trakcie leczenia karbamazepiną (znanym czynnikiem indukującym enzymy wątrobowe), równoczesne stosowanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Ten wzrost klirensu prowadził do zmniejszenia ekspozycji na kwetiapinę (mierzonej na podstawie wartości AUC), średnio do około 13% ekspozycji w przypadku stosowania kwetiapiny w monoterapii. Mimo to, u niektórych pacjentów zauważono bardziej wyraźne efekty działania. W wyniku tych interakcji mogą wystąpić niższe stężenia we krwi, co może niekorzystnie wpływać na skuteczność terapii kwetiapiną.

Równoczesne podawanie kwetiapiny z fenytoiną (kolejnym czynnikiem indukującym enzymy mikrosomalne) prowadziło do znacznego podwyższenia klirensu kwetiapiny o około 450%. W grupie pacjentów zażywających produkt leczniczy o działaniu indukującym enzymy wątrobowe, rozpoczęcie terapii kwetiapiną możliwe jest wyłącznie wówczas, gdy lekarz uzna, że korzyści z zastosowania kwetiapiny przewyższają ryzyko odstawienia induktora enzymów wątrobowych. Ważne, aby każda zmiana substancji indukującej była prowadzona stopniowo, a jeśli potrzebne, by ją zamienić na substancję bez właściwości indukujących (np. walproinian sodu) (patrz punkt 4.4).

Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniało się znacząco w wyniku równoczesnego stosowania leków przeciwdepresyjnych – imipraminy (znany inhibitor CYP 2D6) lub fluoksetyny (znany inhibitor CYP 3A4 i CYP 2D6).

Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny nie ulegały znaczącym zmianom w wyniku równoczesnego stosowania leków przeciwpsychotycznych – rysperydonu i haloperidolu. Równoczesne stosowanie kwetiapiny i tiorydazyny było przyczyną zwiększenia klirensu kwetiapiny o około 70%.

Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny nie ulegały zmianom w wyniku równoczesnego stosowania cymetydyny.

Właściwości farmakokinetyczne soli litu nie ulegały zmianom w wyniku równoczesnego stosowania z kwetiapiną.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu z litem i kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo i kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych pacjentów z ostrą manią, większa częstość pozapiramidowych powiązanych zdarzeń (w szczególności drżenie), senność i zwiększenie masy ciała obserwowana była w ramieniu z litem w porównaniu do ramienia z placebo (patrz rozdział 5.1).

Właściwości farmakokinetyczne walproinianu sodu i kwetiapiny nie ulegały klinicznie istotnym zmianom w trakcie równoczesnego stosowania tych produktów leczniczych. W retrospektywnym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży, którzy otrzymywali walproinian, kwetiapinę lub oba leki, stwierdzono większą częstość występowania leukopenii i neutropenii w grupie stosującej terapię skojarzoną w porównaniu z grupami stosującymi monoterapie.

Nie przeprowadzono formalnych badań, dotyczących interakcji z powszechnie stosowanymi lekami działającymi na układ krążenia.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny równocześnie z lekami, o których wiadomo, że mogą zaburzać równowagę elektrolitową lub prowadzić do wydłużenia odstępu QT.

Istnieją doniesienia o fałszywie dodatnich wynikach enzymatycznych testów immunologicznych dla metadonu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów, którzy stosowali kwetiapinę. Zaleca się potwierdzenie wątpliwych wyników immunologicznych badań przesiewowych za pomocą odpowiedniej techniki chromatograficznej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i karmienie piersią

Ciąża

Pierwszy trymestr

Umiarkowana ilość publikowanych danych ze stosowania w czasie ciąży (pomiędzy 300-1000 przypadków), w tym z indywidualnych raportów i niektórych badań obserwacyjnych, nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia wad rozwojowych z powodu leczenia. Jednakże, na podstawie wszystkich dostępnych danych, nie można jednoznacznie wnioskować. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Z tego powodu kwetiapina powinna być stosowana w czasie ciąży wyłącznie wówczas, jeżeli ewentualne korzyści uzasadniają możliwe ryzyko.

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 mogą mieć różne nasilenie i czas trwania po porodzie. Obserwowano niepokój, nadciśnienie, niedociśnienie, drżenia, senność, zaburzenia oddychania lub zaburzenia odżywiania. W związku z tym należy uważnie obserwować noworodki.

Karmienie piersią

W oparciu o bardzo ograniczone dane z opublikowanych sprawozdań dotyczących wydalania kwetiapiny do mleka kobiecego, wydalanie kwetiapiny stosowanej w dawkach terapeutycznych wydaje się być niespójne. Ze względu na brak szczegółowych danych, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać terapię kwetiapiną biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Wpływ kwetiapiny na płodność u ludzi nie był oceniany. Efekty związane z podwyższonym poziomem prolaktyny obserwowano u szczurów, choć nie są one bezpośrednio istotne dla ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na działanie na ośrodkowy układ nerwowy kwetiapina może niekorzystnie wpływać na czynności wymagające koncentracji u pacjentów. W związku z tym należy doradzać pacjentom, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn, do czasu ustalenia reakcji na lek określonego pacjenta.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny ($\geq 10\%$) należą: senność, zawroty głowy, ból głowy, suchość w ustach, objawy odstawienia, zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie cholesterolu LDL), zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i objawy pozapiramidowe.

Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny przedstawiono w postaci tabelarycznej poniżej, zgodnie z formatem zalecanym przez III Grupę Roboczą CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences, Rada Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych); 1995.

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych związana z leczeniem kwetiapiną

Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z poniższym: 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 $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Zmniejszone stężenie hemoglobiny ²²	Leukopenia ^{1, 28} , zmniejszona liczba neutrofilów, zwiększona liczba eozynofili ²⁷	Neutropenia ¹ Trombocytopenia, niedokrwistość, zmniejszona liczba płytek krwi ¹³	Agranulocyt oza ²⁶		
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			Nadwrażliwość (w tym skórne reakcje alergiczne)		Reakcje anafilaktyczne ⁵	
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>		Hiperprolaktynemia ¹⁵ , zmniejszenie stężenia całkowitego T ₄ ²⁴ , zmniejszenie stężenia wolnego T ₄ ²⁴ , zmniejszenie stężenia całkowitego T ₃ ²⁴ , zwiększenie stężenia TSH ²⁴	Zmniejszenie stężenia wolnego T ₃ ²⁴ , Hypotyroidyzm ²¹		Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy ^{10,30} Zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL) ^{11,30} Zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu ^{17,30} , zwiększenie masy ciała ^{8,12}	Zwiększenie apetytu, zwiększenie stężenia glukozy do poziomów hiperglikemicznych ^{6,30}	Hiponatremia ¹⁹ , Cukrzyca ^{1,5} Zaostrzenie istniejącej cukrzycy	Zespół metaboliczny ²⁹		
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Przykre sny i koszmary senne Myśli i zachowania samobójcze ²⁰		Somnambuli zm i związane z nim reakcje, takie jak mówienie przez sen oraz zaburzenie odżywiania związane ze snem		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Zawroty głowy ^{4,16} , senność ^{2,16} , bóle głowy, objawy pozapiramidowe ^{1,21}	Dyzartria	Napady drgawek ¹ , zespół niespokojnych nóg, dyskinezy późne ^{1,5} , omdlenia ^{4,16}			
<i>Zaburzenia oka</i>		Zaburzenie ostrości wzroku				
<i>Zaburzenia serca</i>		Tachykardia ⁴ , kołatania serca ²³	Wydłużenie odstępu QT ^{1,12,18} Bradykardia ³²			

Zaburzenia naczyniowe		Ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego ^{4,16}		Żylna choroba zakrzepowozatorowa ¹		Udar mózgu ³³
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Nieżyt nosa, duszność ²³	Zapalenie błony śluzowej nosa			
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość błon śluzowych jamy ustnej	Zaparcia, niestrawność, wymioty ²⁵	Zaburzenia polykania ⁷	Zapalenie trzustki, niedrożność jelit / niedrożność		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności transaminaz w surowicy (ALAT, AspAT) ³ , zwiększenie aktywności gamma-GT ³	Wzrost aktywności ALAT ³	Żółtaczka ⁵ , zapalenie wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					Obrzęk naczyńiorucho wy ⁵ , zespół Stevensa – Johnsona ⁵	Toksyczna nekroliza naskórka, rumień wielopostaciowy, wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Rabdomioliza	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zatrzymanie moczu			
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy						Zespół odstawienia leku u noworodków (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia czynności seksualnych	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia miesiączkowania		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy odstawienia ^{1,9}	Łagodna postać astenii, obrzęk obwodowy, drażliwość, gorączka		Złośliwy zespół neuroleptyczny ¹ , hipotermia		
Badania diagnostyczne				Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi ¹⁴		

1. Patrz punkt 4.4
2. W ciągu pierwszych dwóch tygodni może dojść do wystąpienia senności, która najczęściej ustępuje w ciągu dalszego leczenia kwetiapiną.
3. W pewnej grupie pacjentów, której podawano kwetiapinę, obserwowano bezobjawowe (aż do 3-krotności normy) zwiększenie w surowicy aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) lub gamma- glutamylotranspeptazy. Te podwyższone aktywności enzymów miały zazwyczaj charakter przemijający w trakcie kontynuowania leczenia kwetiapiną.
4. Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych o działaniu blokującym receptory alfa₁-adrenergiczne, kwetiapina może często wywoływać objawy niedociśnienia ortostatycznego, przebiegającego z uczuciem zawrotów głowy, tachykardią, a u pewnych pacjentów z omdleniem, zwłaszcza podczas wstępnego okresu zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).
5. Obliczenia dotyczące częstości tych działań niepożądanych zaczerpnięto wyłącznie z danych po wprowadzeniu produktu do obrotu.
6. Stężenie glukozy we krwi na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) lub stężenie glukozy we krwi nie na czczo ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) przynajmniej w jednym badaniu.
7. Nasilenie częstości zaburzeń połykania w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do grupy placebo obserwowano wyłącznie w badaniach klinicznych dotyczących zaburzenia afektywnego dwubiegunowego.
8. W oparciu o zwiększenie masy ciała o $>7\%$. Występuje głównie w trakcie pierwszych tygodni prowadzenia terapii u dorosłych.
9. Poniższe objawy odstawienia obserwowano najczęściej w krótkotrwałych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo dotyczących monoterapii, w których oceniano objawy z odstawienia; były to: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i pobudliwość. Częstość występowania tych działań niepożądanych w sposób znaczący zmniejszała się po 1 tygodniu od przerwania podawania produktu leczniczego.
10. Triglicerydy ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l), (u pacjentów w wieku 18 lat lub młodszych) lub ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (u pacjentów powyżej 18 roku życia) co najmniej jeden raz.
11. Cholesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l), (u pacjentów w wieku 18 lat lub młodszych) lub ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (u pacjentów powyżej 18 roku życia) co najmniej jeden raz. Bardzo często obserwowano zwiększenie stężenia frakcji cholesterolu LDL >30 mg/dl ($>0,769$ mmol/l). Średnia zmiana u pacjentów, u których obserwowano zwiększenie, wynosiła 41,7 mg/dl ($>1,07$ mmol/L).
12. Patrz tekst poniżej.
13. Płytki $\leq 100 \times 10^9/l$, co najmniej jeden raz.
14. W oparciu o raporty działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej nie było związane ze złośliwym zespołem neuroleptycznym.
15. Stężenie prolaktyny (u pacjentów poniżej 18 roku życia): >20 $\mu\text{g/l}$ ($>869,56$ pmol/l) u mężczyzn; >30 $\mu\text{g/l}$ ($>1304,34$ pmol/l) u kobiet w dowolnym czasie.
16. Może prowadzić do upadków.
17. Cholesterol HDL: <40 mg/dl (1,025 mmol/l u mężczyzn; <50 mg/dl (1,282 mmol/l) u kobiet w dowolnym czasie.
18. Częstość występowania u pacjentów ze zmianą odstępu QT od < 450 ms do ≥ 450 ms ze wzrostem o ≥ 30 ms. W badaniach klinicznych nad kwetiapiną, z grupą kontrolną placebo, średnia zmiana odstępu QT oraz częstość występowania u pacjentów, u których odstęp QT zwiększył się w znaczącym klinicznie stopniu, jest podobna u pacjentów stosujących kwetiapinę oraz u pacjentów przyjmujących placebo.
19. Przesunięcie z >132 mmol/L na ≤ 132 mmol/L przynajmniej jeden raz.
20. Podczas stosowania kwetiapiny występowały przypadki myśli i zachowań samobójczych.
21. Patrz punkt 5.1
22. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny do ≤ 13 g / dl (8,07 mmol / l) u mężczyzn i do ≤ 12 g / dl (7,45 mmol / l) u kobiet wystąpił co najmniej jeden raz u 11% pacjentów leczonych kwetiapiną we wszystkich badaniach, w tym w wydłużonych badaniach otwartych. U tych pacjentów, średnie maksymalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny w każdym momencie wynosiło -1,50 g / dl.

23. Doniesienia te często występowały z towarzyszącą tachykardią, zawrotami głowy, niedociśnieniem ortostatycznym i / lub z chorobami serca / układu oddechowego.
24. Na podstawie zmiany od prawidłowego poziomu wyjściowego do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym momencie po rozpoczęciu leczenia we wszystkich próbach. Zmiany w całkowitej T4, wolnej T4, całkowitej T3 i wolnej T3 są zdefiniowane jako $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol / l), a zmiana TSH wynosi $> 5 \text{ mIU} / \text{L}$ w dowolnym momencie leczenia.
25. W oparciu o zwiększoną częstość wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).
26. Przesunięcie w neutrofilów z $> = 1,5 \times 10^9 / \text{L}$ na początku badania do $<0,5 \times 10^9 / \text{L}$ w dowolnym czasie leczenia, oraz w oparciu o pacjentów z ciężką neutropenią ($<0,5 \times 10^9 / \text{l}$) i zakażeniem w czasie wszystkich badań klinicznych kwetiapiny (patrz punkt 4.4).
27. Na podstawie zmiany od prawidłowej wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po rozpoczęciu leczenia we wszystkich próbach. Zmiany eozynofiliów są definiowane jako $> 1 \times 10^9$ komórek / l w dowolnym momencie leczenia.
28. Na podstawie zmiany od prawidłowej wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po rozpoczęciu leczenia we wszystkich próbach. Zmiana dotycząca białych krwinek jest zdefiniowana jako $\leq 3 \times 10^9$ komórek / L w dowolnym momencie leczenia.
29. Na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych w postaci obserwowanego zespołu metabolicznego we wszystkich badaniach klinicznych z kwetiapiną.
30. U niektórych pacjentów stwierdzano w badaniach klinicznych pogorszenie więcej niż jednego czynnika metabolicznego: masy ciała, ilości glukozy we krwi i lipidów (patrz punkt 4.4).
31. Patrz punkt 4.6.
32. Może występować na początku lub w okresie leczenia i wiązać się z niedociśnieniem i / lub omdleniem. Częstość określono na podstawie zgłoszeń działań niepożądanych - bradykardii i związanych z tym zdarzeń we wszystkich badaniach klinicznych z kwetiapiną
33. Na podstawie jednego retrospektywnego badania epidemiologicznego bez randomizacji.

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).

Podczas stosowania neuroleptyków opisywano przypadki wydłużenia odstępu QT, komorowych zaburzeń rytmu, nagłych, niewyjaśnionych zgonów, zatrzymania akcji serca oraz wielokształtnego częstoskurczu komorowego (*torsade de pointes*), które uważa się za działania charakterystyczne dla tej klasy produktów leczniczych.

Dzieci i młodzież

Takie same działania niepożądane, jak wyżej opisane dotyczące dorosłych, mogą występować także u dzieci i młodzieży. Poniżej przedstawiono działania niepożądane, które częściej występowały u dzieci i młodzieży (w przedziale wiekowym 10–17 lat) niż u dorosłych lub które w ogóle nie występowały u dorosłych.

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

Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z poniższym: 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 ($<1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Zwiększenie stężenia prolaktyny ¹	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie apetytu	
Zaburzenia układu nerwowego	Objawy pozapiramidowe ^{3, 4}	Omdlenie

Zaburzenia naczyniowe	Wzrost ciśnienia 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		Rozdrażnienie ³

1. Stężenia prolaktyny (u pacjentów poniżej 18 roku życia): >20µg/l (>869,56 pmol/l) u mężczyzn; >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) u kobiet. U mniej niż 1% pacjentów wykazano zwiększenie stężenia prolaktyny > 100 µg/l.
2. W oparciu o znaczące klinicznie progi (wg kryteriów National Institutes of Health) lub wzrost skurczowego ciśnienia krwi ciśnienia o >20 mm Hg lub wzrost rozkurczowego ciśnienia krwi o >10 mm Hg dla w dowolnym momencie, w dwóch (trwających od 3 do 6 tygodni) badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży.
3. Uwaga: częstość występowania jest taka sama jak u dorosłych, ale u dzieci rozdrażnienie może być związane z innymi następstwami klinicznymi.
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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Na ogół, opisywane objawy były objawami wynikającymi z nasilenia farmakologicznych działań substancji czynnej i obejmowały senność i sedację, tachykardię, niedociśnienie i działania antycholinergiczne.

Przedawkowanie może powodować: wydłużenie odstępu QT, drgawki, stan padaczkowy, rabdomiolizę, depresję oddechową, zatrzymanie moczu, splątanie, majaczenie i/lub pobudzenie.

Pacjenci z rozpoznaną wcześniej ciężką chorobą układu krążenia mogą być obciążeni większym ryzykiem skutków przedawkowania (patrz punkt 4.4 Niedociśnienie ortostatyczne).

Leczenie przedawkowania

Nie ma specyficznego antidotum dla kwetiapiny. W razie ciężkiego zatrucia zawsze należy rozważyć możliwość przedawkowania kilku różnych produktów leczniczych. Zaleca się procedury intensywnej opieki medycznej z ustaleniem i utrzymaniem drożności dróg oddechowych, zapewnieniem właściwej wentylacji i natlenienia, monitorowaniem i podtrzymywaniem czynności układu krążenia.

Na podstawie literatury naukowej, pacjentów z delirium i pobudzeniem oraz ewidentnym zespołem antycholinergicznym można leczyć fizostygmą w dawce 1-2 mg (pod stałą kontrolą EKG). Ze względu na potencjalny negatywny wpływ fizostygminy na przewodnictwo w sercu, nie jest to zalecane jako standardowe leczenie. Fizostygmę można stosować, jeżeli nie ma nieprawidłowości w zapisie EKG. W przypadku zaburzeń rytmu, bloku serca jakiegokolwiek stopnia lub poszerzenia odcinka QRS nie wolno stosować fizostygminy.

Ponieważ nie badano zapobiegania przenikaniu substancji w przypadku przedawkowania, należy rozważyć przeprowadzenie płukania żołądka może być wskazany w ciężkim zatruciu i jeśli to możliwe do wykonania w ciągu godziny od spożycia. Należy rozważyć podanie węgla aktywnego.

W przypadkach przedawkowania kwetiapiny niedociśnienie tętnicze odporne na leczenie należy leczyć odpowiednimi środkami, takimi jak podawanie dożylnych płynów i / lub środków sympatykomimetycznych. Należy unikać podawania adrenaliny i dopaminy, ponieważ beta-stymulacja może nasilić niedociśnienie w sytuacji blokady alfa wywołanej kwetiapiną.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Układ nerwowy, leki psycholeptyczne, diazepiny, oksazepiny, tiazepiny oraz oksepiny.

Kod ATC: N05A H04

Mechanizm działania

Kwetiapina jest atypowym przeciwpsychotycznym produktem leczniczym. Kwetiapina i jej aktywny metabolit w osoczu krwi człowieka, norkwetiapina, działają na dużą grupę receptorów neuroprzebieżników. Kwetiapina oraz norkwetiapina wykazują powinowactwo do receptorów mózgowych serotoniny (5HT₂) oraz dopaminy (D₁ i D₂). Uważa się, że takie połączenie antagonistycznego oddziaływania na receptory, przy bardziej wybiórczym działaniu na receptory 5HT₂ w porównaniu do receptorów dopaminergicznych D₂, ma związek z klinicznymi właściwościami przeciwpsychotycznymi i niewielkimi pozapiramidowymi działaniami niepożądanymi kwetiapiny w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Kwetiapina i norkwetiapina nie mają znacznego powinowactwa do receptorów benzodiazepiny, ale mają wysokie powinowactwo do receptorów histaminowych i receptorów adrenergicznych alfa₁, umiarkowane powinowactwo do receptorów adrenergicznych alfa₂. Kwetiapina wykazuje również niskie lub brak powinowactwa do receptorów muskarynowych, podczas gdy norkwetiapina wykazuje średnie do wysokiego powinowactwo do różnych receptorów muskarynowych, co może tłumaczyć działanie antycholinergiczne (muskarynowe). Hamowanie działania transportera noradrenaliny (NET) i częściowe działanie agonistyczne w miejscach 5HT_{1A} przez norkwetiapinę może przyczyniać się do skuteczności terapeutycznej kwetiapiny, jako leku przeciwdepresyjnego.

Działanie farmakodynamiczne

Kwetiapina wykazuje aktywność w testach aktywności antypsychotycznej, takich jak test warunkowanego unikania. Blokuje również działanie agonistów dopaminy, co mierzono metodami behawioralnymi lub elektrofizjologicznymi, oraz zwiększa stężenia metabolitu dopaminy, co jest neurochemicznym wskaźnikiem blokady receptorów D₂.

W przedklinicznych badaniach predykcyjnych objawów pozapiramidowych, działanie kwetiapiny nie przypomina typowych działań przeciwpsychotycznych produktów leczniczych i charakteryzuje się atypowym profilem działania. Kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów dopaminergicznych D₂ w przypadku długotrwałego podawania. Kwetiapina w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D₂ wywołuje jedynie słaby efekt kataleptyczny. Przy długotrwałym podawaniu, kwetiapina wykazuje wybiórcze działanie na układ limbiczny poprzez wywoływanie depolaryzacyjnej blokady neuronów mezolimbicznych, lecz nie neuronów układu nigrostriatalnego, zawierających dopaminę. Po podaniu ostrym oraz przewlekłym kwetiapina wykazuje minimalne działanie dystoniczne u kapucynek (*Cebus*) uwrażliwionych działaniem haloperydolu lub nieotrzymujących uprzednio produktów leczniczych. (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia.

Wyniki trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią, u których stosowano różne dawki kwetiapiny, nie wykazały różnicy pomiędzy grupami leczonymi kwetiapiną i placebo, pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznymi. W kontrolowanym placebo badaniu oceniającym stałe dawki kwetiapiny w całym zakresie od 75 do 750 mg / dobę nie wykazano zwiększenia objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania innych leków antycholinergicznymi.

Długoterminowa skuteczność kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu w profilaktyce nawrotów schizofrenii nie została zweryfikowana w zaślepionych badaniach klinicznych. W otwartych badaniach klinicznych u pacjentów ze schizofrenią, kwetiapina była skuteczna w podtrzymywaniu poprawy klinicznej podczas kontynuacji leczenia u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie początkowe, co sugeruje pewną długoterminową skuteczność.

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe

Wyniki czterech badań klinicznych z grupą kontrolną, w których oceniano dobowe dawki kwetiapiny do 800 mg w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów manii, przy czym w dwóch badaniach stosowano kwetiapinę w monoterapii, a w dwóch jako terapię uzupełniającą w leczeniu litem lub produktem leczniczym divalproex, nie wykazały różnic między grupami leczonymi kwetiapiną i placebo pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania antycholinergicznymi produktów leczniczych.

W leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych, wykazywała ona większą skuteczność w porównaniu z placebo w zmniejszeniu objawów manii po 3 i 12 tygodniach.

Brak jest danych z badań długoterminowych pozwalających wykazać skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu kolejnych epizodów manii lub depresji. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z divalproexem lub litem w leczeniu ostrych, umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych po 3 i 6 tygodniach są ograniczone, jednakże, leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Dane wskazały na dodatkowe działanie po 3 tygodniach. W drugim badaniu nie wykazano działania addycyjnego po 6 tygodniach.

Średnia dawka kwetiapiny w ostatnim tygodniu u pacjentów reagujących na leczenie wynosiła około 600 mg na dobę, a u około 85% pacjentów odpowiadających na leczenie, dawka mieściła się w zakresie od 400 mg do 800 mg na dobę.

W czterech badaniach klinicznych trwających 8 tygodni u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich epizodami depresyjnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I lub zaburzenie afektywnego dwubiegunowego typu II, kwetiapina o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg wykazywała znaczną wyższość nad placebo w odniesieniu do odpowiednich parametrów: średniej poprawy wyników w skali MADRS oraz odpowiedzi zdefiniowanej jako przynajmniej 50% poprawy całkowitego wyniku w skali MADRS od wyniku początkowego. Nie było różnicy w nasileniu odpowiedzi pomiędzy pacjentami, którzy otrzymywali kwetiapinę o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg, a tymi, którzy otrzymali ją w dawce 600 mg.

W fazie kontynuacji leczenia w obu tych badaniach wykazano, że leczenie długoterminowe pacjentów, którzy odpowiedzieli na kwetiapinę w dawce 300 lub 600 mg, było bardziej skuteczne w porównaniu do placebo w odniesieniu do objawów depresji, ale nie w odniesieniu do objawów maniakalnych.

W dwóch badaniach dotyczących profilaktyki nawrotów, w których oceniano kwetiapinę w skojarzeniu z lekami stabilizującymi nastrojów u pacjentów z epizodami manii, depresji lub postacią mieszaną zaburzeń nastroju, połączenie z kwetiapiną było skuteczniejsze od monoterapii lekami stabilizującymi nastrojów, wydłużając czasu do nawrotu jakiegokolwiek zmiany nastroju (manii, postaci mieszanej lub depresji). Kwetiapinę podawano dwa razy dziennie w dawce łącznej 400 mg do 800 mg na dobę w terapii skojarzonej z litem lub walproinianem.

W trwającym 6 tygodni, randomizowanym badaniu z zastosowaniem litu i kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo i kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych pacjentów z ostrą manią, różnica średniej poprawy wyniku YMRS (ang. *Young Rating Scale for Mania* - skala manii według Younga) pomiędzy grupą stosującą lit w leczeniu uzupełniającym, a grupą stosującą placebo jako leczenie uzupełniające wynosiła 2,8 punktu, a różnica w % odpowiadających na leczenie (zdefiniowanych jako 50% wzrost od wartości początkowej w YMRS) wynosiła 11% (79% w grupie stosującej lit w leczeniu uzupełniającym w porównaniu do 68% w przypadku stosowania placebo w leczeniu uzupełniającym).

W długotrwałym (trwającym do 2 lat) badaniu klinicznym oceniającym zapobieganie nawrotom u pacjentów z epizodami manii, depresji lub objawami mieszanymi, kwetiapina była bardziej skuteczna niż placebo, jeśli chodzi o wydłużenie czasu do wystąpienia epizodu zaburzenia nastroju (epizod maniakalny, mieszany lub depresyjny) u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I. 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 preparat litu. U pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie kwetiapiną, porównanie ciągłego leczenia kwetiapiną z wynikami leczenia po zmianie na preparat litu nie wykazało wydłużenia czasu do nawrotu zmienionego nastroju.

Badania kliniczne wykazały, że kwetiapina jest skuteczna w leczeniu schizofrenii i manii przy stosowaniu dwa razy na dobę, chociaż farmakokinetyczny czas półtrwania kwetiapiny wynosi około 7 godzin. Wsparte jest to dodatkowo danymi z badania z zastosowaniem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), w którym stwierdzono, że zajęcie miejsc wiązania 5-HT₂ i receptora D₂ przez kwetiapinę utrzymuje się przez okres do 12 godzin. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dawki większej niż 800 mg / dobę nie były oceniane.

Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkookresowych, badaniach kontrolowanych placebo, dotyczących schizofrenii oraz fazy maniakalnej w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, sumaryczna częstość występowania objawów pozapiramidowych była zbliżona do grupy placebo (schizofrenia: 7,8% w grupie kwetiapiny i 8,0% w grupie placebo; mania w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym: 11,2% w grupie kwetiapiny i 11,4% w grupie placebo). W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów z ciężkim zaburzeniem depresyjnym (ang. *Major Depressive Disorder* - MDD) i zaburzeniem dwubiegunowym afektywnym obserwowano wyższą częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie leczonej kwetiapiną w porównaniu z grupą stosującą placebo. W krótkoterminowych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, w monoterapii u pacjentów z ciężkim zaburzeniem depresyjnym, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% dla kwetiapiny i 3,2% dla placebo.

W krótkoterminowym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym w monoterapii, u pacjentów w podeszłym wieku z ciężkim zaburzeniem depresyjnym łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie leczonej kwetiapiną wynosiła 9,0% i 2,3% w grupie stosującej placebo. Zarówno w depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego jak i ciężkim zaburzeniu depresyjnym, częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzyja, zaburzenia pozapiramidowe, drżenie, dyskineza, dystonia, niepokój, mimowolne skurcze mięśni, pobudzenie psychoruchowe sztywność mięśni) nie przekraczało 4% w każdej z grup.

W krótkoterminowych (trwających od 3 do 8 tygodni), kontrolowanych placebo badaniach klinicznych ze stałą dawką (od 50 mg na dobę do 800 mg na dobę), średni przyrost masy ciała u pacjentów leczonych kwetiapiną wynosił od 0,8 kg dla dawki 50 mg na dobę do 1,4 kg dla dawki 600 mg na dobę (z mniejszym przyrostem dla dawki 800 mg) w porównaniu z przyrostem masy ciała o 0,2 kg u pacjentów stosujących placebo. Odsetek pacjentów z przyrostem masy ciała $\geq 7\%$ wynosił od 5,3% dla dawki 50 mg na dobę, do 15,5% dla dawki 400 mg na dobę (z mniejszym przyrostem dla dawek dziennych 600 mg i 800 mg), w porównaniu z 3,7% dla pacjentów leczonych placebo.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu z zastosowaniem litu i kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo i kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych pacjentów

z epizodem ostrej manii wykazano, że połączenie kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu z litem prowadzi do większej częstości działań niepożądanych (63% w porównaniu do 48% przy stosowaniu kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu w połączeniu z placebo). Wyniki bezpieczeństwa wykazały wyższą częstość występowania objawów pozapiramidowych, które obserwowano u 16,8% pacjentów w grupie stosującej w leczeniu uzupełniającym lit i 6,6% w grupie stosującej placebo w leczeniu uzupełniającym, z których większość to drżenie, obserwowane u 15,6% pacjentów w grupie stosującej lit i 4,9% w grupie stosującej placebo w terapii uzupełniającej. Występowanie senności było wyższe w grupie stosującej kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu z litem w leczeniu uzupełniającym (12,7%), w porównaniu z grupą leczoną kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu z placebo jako terapią uzupełniającą (5,5%). Ponadto, wyższy odsetek pacjentów w grupie leczonej litem w terapii uzupełniającej (8,0%) miała przyrost wagi ($\geq 7\%$) na koniec leczenia, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo w terapii uzupełniającej (4,7%).

Długoterminowe badania w zapobieganiu nawrotom z okresem otwartym (trwającym od 4 do 36 tygodni), podczas którego pacjenci byli leczeni kwetiapiną, z następującym randomizowanym okresem odstawienia, podczas którego pacjenci zostali losowo przydzieleni do lub grupy otrzymującej kwetiapinę lub placebo. W przypadku pacjentów, których randomizowano do grupy stosującej kwetiapinę, średni przyrost masy ciała w okresie otwartej próby wynosił 2,56 kg, a w 48. tygodniu okresu randomizowanego średni przyrost masy ciała wynosił 3,22 kg, w porównaniu z poziomem wyjściowym okresu otwartego. W przypadku pacjentów, których randomizowano do grupy placebo, średni przyrost masy ciała w okresie otwartym wynosił 2,39 kg, a w 48. tygodniu okresu randomizowanego średni przyrost masy ciała wynosił 0,89 kg w porównaniu z poziomem wyjściowym okresu otwartego.

W badaniach kontrolowanych placebo u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją, częstość występowania niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych na 100 pacjentolat nie była większa u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniach z grupą kontrolną placebo dotyczących monoterapii u pacjentów z początkową liczbą granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$, częstość występowania przynajmniej jednorazowego epizodu zmniejszenia liczby neutrofilów $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 1,9% pacjentów leczonych kwetiapiną, w porównaniu do 1,5% pacjentów leczonych placebo. Częstość występowania przesunięć do $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ była taka sama (0,2%) u pacjentów leczonych kwetiapiną, jak u pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z czynną substancją porównawczą; u pacjentów z początkową liczbą granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$), częstość występowania przynajmniej jednorazowego epizodu przesunięcia liczby granulocytów obojętnochłonnych do wartości $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 2,9%, a do wartości $< 0,5 \times 10^9/l$ wynosiła 0,21% pacjentów leczonych kwetiapiną.

Leczenie kwetiapiną było związane z zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy. Częstość występowania zmian stężenia TSH wynosiła 3,2% dla kwetiapiny w porównaniu do 2,7% w grupie placebo. Częstość występowania wzajemnych, potencjalnie istotnych klinicznie zmian zarówno T_3 lub T_4 i TSH w tych badaniach była rzadka, a obserwowane zmiany w poziomie hormonów tarczycy nie wiązały się z klinicznymi objawami niedoczynności tarczycy.

Zmniejszenie całkowitego i wolnego T_4 były maksymalne w ciągu pierwszych sześciu tygodni stosowania kwetiapiny, bez konieczności zmniejszania podczas długotrwałego leczenia. Około 2/3 wszystkich przypadków przerwania leczenia kwetiapiną wiązało się z odwróceniem wpływu na całkowity i wolny T_4 , niezależnie od czasu trwania leczenia.

Zaćma / zmętnienie soczewki

W badaniu klinicznym, oceniającym potencjał kataraktogenicznego kwetiapiny (200-800 mg / dobę) w porównaniu z rysperydonem (2-8 mg / dobę) u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniem schizofektywnym, odsetek pacjentów ze zwiększonym stopniem zmętnienia soczewki nie była wyższa u pacjentów leczonych kwetiapiną (4%), w porównaniu z leczonymi risperidonem (10%), u pacjentów co najmniej 21 miesięcy od ekspozycji.

Dzieci i młodzież

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo kwetiapiny było badane w trzytygodniowych, kontrolowanych placebo, badaniach klinicznych dotyczących manii (n=284 pacjentów z USA, w wieku 10–17 lat). Około 45% pacjentów z tej populacji miało dodatkowo zdiagnozowane ADHD. Dodatkowo przeprowadzono 6-tygodniowe, badanie kliniczne z grupą kontrolną placebo dotyczącym schizofrenii (n=222 pacjentów, w wieku 13–17 lat). W obu badaniach pacjenci, którzy nie wykazywali odpowiedzi klinicznej na leczenie kwetiapiną byli wykluczani z badania. Leczenie rozpoczynało się od dawki 50 mg na dobę, w drugim dniu zwiększane było do 100 mg na dobę. Następnie dawka była dostosowywana do odpowiedniego sposobu leczenia (w manii 400–600 mg na dobę, w schizofrenii 400–800 mg na dobę), zwiększając dawkę o 100 mg na dobę, dwa do trzech razy na dobę.

W badaniu nad leczeniem manii różnica średniej zmiany LS wskaźnika całkowitego YMRS od wartości początkowej (grupa substancji czynnej minus grupa placebo) wynosiła -5,21 po podawaniu kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę oraz -6,56 po podawaniu kwetiapiny w dawce 600 mg na dobę. Wskaźniki odpowiedzi (poprawa YMRS o $\geq 50\%$) wynosiły 64% w grupie kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę, 58% w grupie kwetiapiny w dawce 600 mg na dobę i 37% w ramieniu placebo.

W badaniu nad leczeniem schizofrenii różnica średniej zmiany LS wskaźnika całkowitego PANSS od wartości początkowej (grupa substancji czynnej minus grupa placebo) wynosiła -8,16 po podawaniu kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę oraz -9,29 w grupie kwetiapiny w dawce 800 mg na dobę. Zarówno schemat z małą dawką kwetiapiny (400 mg na dobę), jak i schemat z dużą dawką (800 mg na dobę) był bardziej skuteczny pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią, zdefiniowaną jako zmniejszenie ogólnego wskaźnika PANSS o $\geq 30\%$. Zarówno w manii, jak i w większych dawkach w schizofrenii uzyskano mniejsze liczbowo wskaźniki odpowiedzi.

W trzecim krótkoterminowym badaniu z kontrolą placebo z kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu stosowaną w monoterapii u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) z depresją dwubiegunową, skuteczność nie została udowodniona.

Brak danych na temat długotrwałego efektu albo zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkoterminowych badaniach kwetiapiny u dzieci, takich jak opisane powyżej, odsetek objawów pozapiramidowych w aktywnym ramieniu badania w porównaniu z placebo wynosił odpowiednio 12,9% w porównaniu z 5,3% w badaniu w schizofrenii, 3,6% w porównaniu z 1,1% w badaniu w manii dwubiegunowej, a 1,1% w porównaniu z 0% w depresji dwubiegunowej. Odsetek pacjentów, u których masa ciała wzrosła o $\geq 7\%$ od wyjściowej, w ramieniu aktywnym w porównaniu z placebo wynosił odpowiednio 17% w porównaniu z 2,5% w badaniach w schizofrenii i zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym oraz 13,7% w porównaniu z 6,8% w badaniu w depresji dwubiegunowej. Odsetek zdarzeń związanych z samobójstwem w ramieniu aktywnym w porównaniu z placebo wynosił odpowiednio 1,4% w porównaniu z 1,3% w badaniu w schizofrenii, 1,0% w porównaniu z 0% w badaniu w manii dwubiegunowej i 1,1% w porównaniu z 0% w badaniu w depresji dwubiegunowej. W fazie wydłużonej obserwacji po okresie stosowania leczenia w badaniu w depresji dwubiegunowej, u dwóch pacjentów wystąpiły dwa dodatkowe zdarzenia związane z samobójstwem; jeden z tych pacjentów w chwili zdarzenia był w trakcie stosowania kwetiapiny.

Bezpieczeństwo długoterminowe

W badaniu bez ślepej próby, w okresie dalszej obserwacji po badaniach nad stosowaniem w leczeniu fazy ostrej, trwającym 26 tygodni (n= 380 pacjentów), z zastosowaniem kwetiapiny w zmiennych dawkach od 400 do 800 mg na dobę, dostarczyły dodatkowe dane w zakresie bezpieczeństwa stosowania. U dzieci i młodzieży zgłaszano zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Ponadto, u dzieci i młodzieży zgłaszano częściej niż u pacjentów dorosłych zwiększenie apetytu, objawy pozapiramidowe i zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy (patrz punkty 4.4 i 4.8).

W stosunku do przyrostu masy ciała, przy uwzględnieniu normalnego wzrostu w dłuższej perspektywie, wzrost o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego od wartości początkowej w Body Mass Index (BMI) został użyty jako miara klinicznie istotnej zmiany; 18,3% pacjentów leczonych kwetiapiną przez co najmniej 26 tygodni spełniło to kryterium.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym kwetiapina szybko się wchłania i jest w znacznym stopniu metabolizowana. Przyjmowanie pokarmu nie ma istotnego wpływu na biodostępność kwetiapiny.

Szczytowe stężenie molarne czynnego metabolitu norkwetiapiny, w stanie stacjonarnym wynosi 35% obserwowanego stężenia kwetiapiny.

Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa w zakresie zarejestrowanego dawkowania.

Dystrybucja

Kwetiapina w 83% wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Kwetiapina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie. Po doustnym przyjęciu pojedynczej dawki kwetiapiny znakowanej izotopem promieniotwórczym mniej niż 5% dawki wydalana jest z moczem lub stolcem w postaci niezmienionej.

Badania *in vitro* wykazały, że głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny przez układ enzymatyczny cytochromu P450 jest izoenzym CYP 3A4. Norkwetiapina, jest wytwarzana i eliminowana głównie z udziałem CYP3A4.

Około 73% radioaktywności stwierdza się w moczu a 21% w kale.

Wykazano, że kwetiapina i kilka jej metabolitów (w tym norkwetiapina) to umiarkowane inhibitory izoenzymów cytochromu P450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4) w warunkach *in vitro*. Inhibicja CYP w warunkach *in vitro* obserwowano wyłącznie w stężeniach około 5 do 50 razy większych od obserwowanych w osoczu dla zakresu dawek od 300 do 800 mg na dobę u ludzi. Na podstawie tych wyników *in vitro* wydaje się mało prawdopodobne, aby stosowanie kwetiapiny jednocześnie z innymi lekami powodowało istotne klinicznie zahamowanie przez jeden lek metabolizmu drugiego poprzez cytochrom P450. Na podstawie wyników badań na zwierzętach wydaje się, że kwetiapina może indukować enzymy cytochromu P450. Jednakże w badaniu oceniającym specyficzne interakcje w grupie pacjentów z zaburzeniami psychicznymi nie wykazano wzrostu aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

Wydalenie

Okresy półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i norkwetiapiny wynosiły odpowiednio około 7 i 12 godzin. Średnia frakcja molowa dawki wolnej kwetiapiny i czynnego metabolitu osocza ludzkiego, norkwetiapiny, wydalana w moczu wynosi <5%.

Specjalne grupy pacjentów

Płeć

Nie stwierdza się różnic kinetyki kwetiapiny zależnych od płci.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Niewydolność nerek

U osób z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min/1,73 m²) średni osoczowy klirens kwetiapiny był zmniejszony o około 25% jednak poszczególne wartości klirensu były w zakresie wartości u osób bez zaburzeń czynności nerek.

Niewydolność wątroby

Średnia wartość klirensu kwetiapiny w osoczu zmniejsza się o około 25% u osób z rozpoznanymi zaburzeniami czynności wątroby (stabilna postać poalkoholowej marskości wątroby). Ponieważ kwetiapina w dużej mierze metabolizowana jest w wątrobie, należy oczekiwać podwyższonych stężeń leku w osoczu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Może być konieczne indywidualne dostosowanie dawki leku w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne uzyskano w badaniu 9 dzieci w wieku 10–12 lat i 12 nastolatków, którzy przyjmowali kwetiapinę w dawce 400 mg dwa razy na dobę. W stanie równowagi znormalizowane względem dawki stężenia kwetiapiny w osoczu u dzieci i młodzieży (w wieku 10–17 lat) były na ogół podobne jak u dorosłych, chociaż C_{max} u dzieci było wyższe niż obserwowane u dorosłych. AUC i C_{max} aktywnego metabolitu, norkwetiapiny, były większe i w przybliżeniu wynosiły odpowiednio 62% i 49% u dzieci (w wieku 10–12 lat) i odpowiednio 28% i 14% u nastolatków (w wieku 13–17 lat), w porównaniu z dorosłymi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak dowodów na genotoksyczność w serii badań *in vitro* i *in vivo*.

U zwierząt laboratoryjnych, po klinicznie istotnych poziomach ekspozycji obserwowano następujące zdarzenia, które jak dotychczas nie zostały potwierdzone w długookresowych badaniach klinicznych: u szczurów obserwowano odkładanie się barwnika w gruczole tarczowym, a u makaków jawańskich *Cynomolgus* przerost komórek pęcherzyków tarczycy, zmniejszenie stężenia T₃ w surowicy, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek; u psów dochodziło do zmętnienia soczewki oka i zaćmy. (Zaćma / zmętnienie soczewki, patrz punkt 5.1).

W badaniu toksyczności u królików wrosła częstość skrzywień w obrębie kości nadgarstka i/lub stępu. Ten efekt wystąpił w obecności skutków widocznych na matkach, takich jak zmniejszenie przyrostu masy ciała. Efekty te były widoczne przy poziomach ekspozycji matki około 4 razy większych niż u ludzi przy stosowaniu maksymalnej dawki terapeutycznej. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi nie jest znane.

W badaniach płodności u szczurów obserwowana była nieznaczne zmniejszenie płodności u samców i cięż rzekomych, przedłużające się okresy diestrus (okres spokoju płciowego), wydłużała się przerwa pomiędzy kopulacjami oraz zmniejszył się odsetek cięż. Efekty te są związane z podwyższonym poziomem prolaktyny

Biorąc pod uwagę te wyniki, korzyści z leczenia kwetiapiną należy rozważyć w kontekście ryzyka dla bezpieczeństwa pacjenta.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon 30

Magnezu stearynian

Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Otoczka tabletki (25 mg)

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 400

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Otoczka tabletki (100 mg)

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 6000

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Talk

Otoczka tabletki (200 mg)

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 400

Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczegółowych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku

1, 3, 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 w opakowaniu.

25 mg (tylko): blistry perforowane z podziałem na dawkę pojedynczą 6 x1 tabletki w opakowaniu

25 mg, 100 mg, 200 mg (tylko): blistry perforowane z podziałem na dawkę pojedynczą 60 x1 tabletki w opakowaniu

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Butelki z HDPE z zakrętką z polipropylenu (PP)

60, 84, 90, 98, 100, 250, 500, 1000 w opakowaniu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade

Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13

Irlandia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Etiagen, 25 mg – 17106
Etiagen, 100 mg – 17107
Etiagen, 200 mg - 17108

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 sierpnia 2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 lutego 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2019