

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wydział Leczniczych i Produktów Biologicznych
ul. Ząbkowska 41, 03-736 Warszawa
REGON: 075249601

**SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM
2010 -12- 15**



CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kwetaplex 25 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana 25 mg zawiera 25 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny).

Każda tabletki powlekana 25 mg zawiera 7.00 mg laktozy jednowodnej oraz 0.003 mg żółcieni pomarańczowej (E110).

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna oraz żółcień pomarańczowa (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Kwetaplex 25 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane koloru brzoskwiowego o średnicy 5,7 mm

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Kwetiapina jest wskazana w:
- schizofrenii.

Kwetiapina jest wskazana w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych:

- w leczeniu umiarkowanych lub ciężkich epizodów maniakałnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej;
- w leczeniu epizodów depresyjnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej;
- w celu zapobiegania nawrotom u pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi, u których uzyskano odpowiedź na leczenie kwetiapiną w przypadku epizodu manii lub depresji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Kwetaplex można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Dorośli:

W leczeniu schizofrenii

W leczeniu schizofrenii produkt leczniczy Kwetaplex powinien być podawany dwa razy dziennie. W leczeniu schizofrenii całkowita dawka dobową 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 zwiększać do skutecznej dawki wynoszącej zazwyczaj 300 do 450 mg/dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji u danego pacjenta, dawkę można dostosować w zakresie 150-750 mg/dobę.

W leczeniu epizodów maniakałnych związanych z chorobą dwubiegunową

W leczeniu epizodów maniakałnych związanych z chorobą dwubiegunową produkt leczniczy Kwetaplex powinien być podawany dwa razy dziennie. W leczeniu epizodów manii towarzyszących

chorobie afektywnej dwubiegunowej całkowita dawka dobowa w pierwszych czterech dniach leczenia wynosi 100 mg (Dzień 1), 200 mg (Dzień 2), 300 mg (Dzień 3) i 400 mg (Dzień 4). Dalsze dostosowywanie dawki do 800 mg/dobę do Dnia 6 należy przeprowadzać, zwiększając ją nie więcej niż o 200 mg/dobę.

W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji u danego pacjenta dawkę można dostosować w zakresie 200-800 mg/dobę. Skuteczna dawka zazwyczaj mieści się w zakresie od 400 do 800 mg/dobę.

W leczeniu depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Kwetaplex należy podawać raz na dobę przed snem. Całkowita dawka dobowa przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi 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 w grupie przyjmującej 600 mg w porównaniu do 300 mg (patrz punkt 5.1). Poszczególne pacjenci mogą odnieść korzyści ze stosowania dawki 600mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być podawane pod kontrolą lekarzy doświadczonych w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Badania kliniczne wykazały, że u indywidualnych pacjentów, u których zachodzi obawa o tolerancję produktu leczniczego, można rozważyć zmniejszenie dawki do wartości minimalnej wynoszącej 200 mg.

W zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej

W zapobieganiu nawrotom manii lub depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej u pacjentów, którzy pozytywnie zareagowali na kwetiapinę w ostrym przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, powinno kontynuować się leczenie tą samą dawką. Dawka może być następnie modyfikowana w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji poszczególnego pacjenta, w zakresie od 300 do 800 mg/dobę, dwa razy dziennie. Ważne jest, aby w leczeniu podtrzymującym podawać najniższą skuteczną dawkę.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie podawania. Tempo zwiększania dawki może być wolniejsze, a dobową dawkę terapeutyczną mniejszą niż w przypadku młodszych pacjentów, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji u danego pacjenta. U osób w podeszłym wieku średni klirens kwetiapiny z osocza był mniejszy o 30–50% w porównaniu z młodszymi pacjentami.

Skuteczność i bezpieczeństwo nie zostały ocenione u pacjentów powyżej 65 lat z epizodami depresji w ramach choroby afektywnej dwubiegunowej.

Dzieci i młodzież:

Produktu leczniczego Kwetaplex nie należy stosować u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, ze względu na brak danych uzasadniających jego stosowanie w tej grupie wiekowej. Dane z badań klinicznych kontrolowanych placebo przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 oraz 5.2.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek:

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

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby:

Kwetiapina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie. Dlatego produkt leczniczy Kwetaplex powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami wątroby, szczególnie w początkowym okresie podawania. Zaleca się, aby pacjenci ze stwierdzoną niewydolnością wątroby rozpoczynali leczenie od dawki 25 mg/dobę. Dawkę należy zwiększać codziennie o 25 do 50 mg/dobę, aż do osiągnięcia skutecznej dawki terapeutycznej, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji u danego pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą tego produktu.

Kwetiapiny nie należy podawać jednocześnie z inhibitorami cytochromu P450 3A4, takimi jak inhibitory proteazy HIV, lekami przeciwgrzybicznymi - pochodnymi azolu, erytromycyną, klarytromycyną i nefazodonem (Patrz również punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieci i młodzież (od 10 do 17 lat)

Kwetaplex nie jest zalecany dla dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, ze względu na brak danych uzasadniających stosowanie w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne wykazały, że poza znanym profilem bezpieczeństwa określonym dla dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane występowały z większą częstością u dzieci i młodzieży niż u dorosłych (zwiększenie apetytu, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy oraz objawy pozapiramidowe), natomiast jedno z nich nie było wcześniej zaobserwowane w badaniach u dorosłych (wzrost ciśnienia krwi). U dzieci i młodzieży zaobserwowano także zmiany w wynikach badań czynności tarczycy.

Ponadto nie badano konsekwencji bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kwetaplex w zakresie jego wpływu na wzrost i dojrzewanie przez okres dłuższy niż 26 tygodni. Nie są znane długoterminowe skutki dla rozwoju poznawczego i behawioralnego.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów w grupie dzieci i młodzieży, leczonych na schizofrenię i chorobę dwubiegunową przyjmowanie kwetiapiny wiązało się ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych (EPS) w porównaniu z grupą placebo (patrz punkt 4.8).

Samobójstwo / myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego:

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

W badaniach klinicznych u pacjentów z ciężką depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych, dorosłych pacjentów, poniżej 25 lat, którzy byli leczeni kwetiapiną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (3,0% vs 0% odpowiednio).

Ponadto, lekarz powinien rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych po nagłym przerwaniu leczenia kwetiapiną, ze względu na znane czynniki ryzyka leczonej choroby.

Senność

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

Choroby układu sercowo-naczyniowego

Kwetaplex należy ostrożnie stosować u pacjentów ze stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową, chorobą naczyniowo-mózgową oraz w innych stanach predysponujących do hipotensji.

Kwetiapina może powodować ortostatyczne spadki ciśnienia, szczególnie w początkowym okresie dostosowywania dawki, dlatego w przypadku ich wystąpienia, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub bardziej stopniowe zwiększanie dawki.

Napady padaczkowe

W badaniach klinicznych nie wykazano różnicy w częstości występowania napadów padaczki u pacjentów otrzymujących kwetiapinę i placebo. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zalecana jest ostrożność u pacjentów z napadami padaczkowymi w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Objawy pozapiramidowe

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u dorosłych pacjentów leczonych na zaawansowaną depresję w chorobie afektywnej kwetiapina powodowała zwiększoną częstość występowania objawów pozapiramidowych (EPS) w porównaniu z grupą placebo (patrz punkt 4.8).

Dyskinezy późne

W razie stwierdzenia objawów przedmiotowych lub podmiotowych dyskinez późnych, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie kwetiapiny (patrz punkt 4.8). Objawy późnej dyskinezy mogą się pogorszyć lub nawet pojawić się po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego jest związane z leczeniem lekami przeciwpsychotycznymi, w tym również kwetiapiną (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśniową, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej. W razie ich wystąpienia należy przerwać podawanie produktu leczniczego Kwetaplex i zapewnić właściwe leczenie.

Ciężka neutropenia

W badaniach klinicznych kwetiapiny niezbyt często obserwowano ciężką neutropenię (liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$). Do większości przypadków ciężkiej neutropenii doszło w ciągu kilku miesięcy od rozpoczęcia leczenia kwetiapiną. Nie obserwowano wyraźnego związku między występowaniem neutropenii a dawką leku. Z doświadczeń porejestracyjnych wynika, że po zakończeniu terapii kwetiapiną ustępuje leukopenia i/lub neutropenia. Możliwe czynniki ryzyka neutropenii obejmują niską liczbę leukocytów (WBC) występującą przed leczeniem oraz neutropenię polekową w wywiadzie. Kwetiapinę należy odstawić u pacjentów z liczbą neutrofilów $<1,0 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia oraz monitorować liczbę neutrofilów (do czasu jej wzrostu do $>1,5 \times 10^9/l$) (Patrz punkt 4.8).

Interakcje

W przypadku stosowania kwetiapiny jednocześnie z lekami silnie indukującymi enzymy wątrobowe, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, może się wyraźnie zmniejszyć stężenie kwetiapiny w osoczu, co mogłoby wpłynąć na skuteczność leczenia kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących lek indukujący enzymy wątrobowe leczenie kwetiapiną należy rozpocząć tylko, jeśli lekarz uzna, że korzyści stosowania kwetiapiny przewyższają ryzyko odstawienia leku indukującego enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby wszelkie zmiany leczenia lekiem indukującym przeprowadzać stopniowo i, jeśli to konieczne, zastąpić go lekiem nieindukującym (np. walproinianem sodu) (Patrz również punkt 4.5).

Hiperglikemia

U pacjentów leczonych kwetiapiną obserwowano podwyższenie poziomu cukru we krwi (hiperglikemię) lub zaostrzenie objawów cukrzycy. Zalecane jest odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjentów z cukrzycą i pacjentów z czynnikami ryzyka cukrzycy (patrz również punkt 4.8).

Lipidy

W badaniach klinicznych kwetiapiny obserwowano wzrost stężenia triglicerydów, LDL i cholesterolu, oraz spadek cholesterolu HDL (patrz punkt 4.8). Przypadki zmian stężenia lipidów należy traktować zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

Ryzyko metaboliczne

Obserwując zmiany masy ciała, stężenia glukozy we krwi (patrz hiperglikemia) i lipidów w badaniach klinicznych, możliwe jest ewentualne pogorszenie się profilu ryzyka metabolicznego u poszczególnych pacjentów, u których należy zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych i przy użyciu zgodnie z ChPL nie stwierdzono związku kwetiapiny z przetrwałym bezwzględny wydłużeniem odstępu QT. Po wprowadzeniu do obrotu kwetiapiny wydłużenie odstępu QT odnotowano w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) oraz w przypadku przedawkowania (patrz punkt 4.9). Podobnie jednak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest przepisywana pacjentom z chorobą serca i naczyń lub z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Ostrożność jest również konieczna, gdy kwetiapina jest stosowana jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstępek QTc i neuroleptykami, szczególnie u osób starszych, u pacjentów z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

Objawy odstawienia

Po nagłym zaprzestaniu stosowania kwetiapiny opisywano ostre objawy odstawienia, takie jak bezsenność, nudności, ból głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy, drażliwość. Zaleca się stopniowe odstawianie leku, przynajmniej przez okres jednego lub dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Osoby w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem:

Kwetaplex nie jest dopuszczony w leczeniu psychozy związanej z otępieniem.

W randomizowanych badaniach z grupą kontrolną placebo zaobserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka mózgowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów z otępieniem stosujących niektóre nietypowe leki przeciwpsychotyczne. Mechanizm tego podwyższonego ryzyka jest nieznan. Nie można wykluczyć podwyższonego ryzyka dla innych leków przeciwpsychotycznych lub w innych populacjach pacjentów. Produkt Kwetaplex należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

W metaanalizie nietypowych leków przeciwpsychotycznych zgłoszono podwyższone ryzyko zgonu w stosunku do placebo u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem. W dwóch 10-tygodniowych badaniach kwetiapiny z grupą kontrolną placebo w tej samej populacji pacjentów (n=710; średni wiek: 83 lat; zakres wiekowy: 56-99 lat) wskaźnik śmiertelności pacjentów leczonych kwetiapiną wynosił 5,5% w porównaniu z 3,2% w grupie placebo. Pacjenci w tych badaniach umierali z różnorodnych przyczyn, które były zgodne z oczekiwaniami dla tej populacji. Powyższe dane nie pozwalają określić związku przyczynowego między leczeniem kwetiapiną i zgonem u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem.

Zaburzenia połykania

Zaburzenia połykania (patrz punkt 4.8) i aspiracji odnotowano po przyjęciu kwetiapiny. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc.

Zatorowość żylna (VTE)

Podczas leczenia lekami przeciwpsychotycznymi zgłaszane były przypadki występowania zakrzepów z zatorami w układzie żylnym (VTE). Ze względu na to, że u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami w układzie

żylnym, wszystkie możliwe czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami należy rozpoznać przed i w trakcie leczenia kwetiapiną oraz podjąć odpowiednie działania zapobiegawcze.

Laktoza

Kwetaplex zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy Kwetaplex nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Kwetaplex 25 mg zawiera żółcień pomarańczową (E110). Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne.

Dodatkowe informacje

Dane dotyczące kwetiapiny stosowanej w skojarzeniu z diwalproeksem lub litem w umiarkowanych lub ciężkich epizodach manii są ograniczone; niemniej jednak stwierdzono, że leczenie skojarzone było dobrze tolerowane (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dane wykazały działanie addycyjne w tygodniu 3.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W związku z oddziaływaniem kwetiapiny głównie na ośrodkowy układ nerwowy, Kwetaplex należy stosować ostrożnie w połączeniu z innymi lekami oddziałującymi na ośrodkowy układ nerwowy oraz z alkoholem.

Głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest cytochrom P450 (CYP) 3A4. W badaniu interakcji u zdrowych ochotników jednoczesne podawanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem, będącym inhibitorem CYP3A4, powodowało 5- do 8-krotnego zwiększenie wartości pola pod krzywą (AUC) dla kwetiapiny. Na tej podstawie jednoczesne stosowanie kwetiapiny z inhibitorami CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się również stosowania kwetiapiny łącznie z sokiem grejpfrutowym.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dawek wielokrotnych, prowadzonych w celu ustalenia farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed i podczas leczenia karbamazepiną (lek indukujący enzymy wątrobowe), jednoczesne podawanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Powodowało to zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej na kwetiapinę (mierzonej jako AUC) do średnio 13% wartości występujących po podaniu samej kwetiapiny; u niektórych pacjentów obserwowano jeszcze silniejszy efekt. W wyniku tej interakcji może wystąpić zmniejszenie stężenia kwetiapiny w osoczu, co może wpłynąć na skuteczność leczenia kwetiapiną. Równoległe stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (innego leku indukującego enzymy mikrosomalne) powodowało znaczne zwiększenie klirensu kwetiapiny (o około 450%). U pacjentów otrzymujących lek indukujący enzymy wątrobowe leczenie kwetiapią należy rozpocząć tylko, jeśli lekarz uzna, że korzyści ze stosowania kwetiapiny przewyższają ryzyko odstawienia leku indukującego enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby wszelkie zmiany leczenia lekiem indukującym przeprowadzać stopniowo i, jeśli to konieczne, zastąpić go lekiem nieindukującym (np. walproinianem sodu) (patrz również punkt 4.4).

Parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się znacząco przy jednoczesnym stosowaniu z lekami przeciwdepresyjnymi: imipraminą (znany inhibitor CYP 2D6) lub fluoksetyną (znany inhibitor CYP 3A4 i CYP 2D6).

Jednoczesne stosowanie leków przeciwpsychotycznych rysperydonu lub haloperydolu nie wpływało istotnie na farmakokinetykę kwetiapiny. Równoległe stosowanie kwetiapiny i tiorydazyny powodowało zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%.

Równoległe stosowanie kwetiapiny z cymetydyną nie wpływało na farmakokinetykę kwetiapiny.

Równoległe stosowanie kwetiapiny z litem nie wpływało na farmakokinetykę litu.

Parametry farmakokinetyczne walproinianu sodu i kwetiapiny nie zmieniały się w klinicznie istotnym stopniu przy równoległym stosowaniu.

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji z powszechnie stosowanymi lekami sercowo-naczyniowymi.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z lekami, o których wiadomo, że powodują zaburzenie równowagi elektrolitowej lub wydłużenie odstępu QTc.

4.6 Cięża i laktacja

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania kwetiapiny u kobiet w okresie ciąży. Dotychczas nie wykazano szkodliwości leku w badaniach na zwierzętach, niemniej nie zbadano jeszcze potencjalnego wpływu na widzenie u płodów. Z tego powodu kwetiapinę należy stosować w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko. U noworodków, których matki w trakcie trwania ciąży leczone były kwetiapiną, zaobserwowano objawy odstawienia.

Nie wiadomo, w jakim stopniu kwetiapina przenika do mleka matki. Z tego względu zaleca się, aby kobiety karmiące unikały karmienia piersią w trakcie stosowania produktu leczniczego Kwetaplex.

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

Ze względu na działanie kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy, lek może utrudniać wykonywanie czynności wymagających czujności umysłowej. Z tego względu pacjentom należy poradzić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn do chwili określenia ich podatności osobniczej na produkt leczniczy.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane podczas leczenia kwetiapiną to: senność, zawroty głowy, suchość błon śluzowych jamy ustnej, łagodne osłabienie, zaparcia, tachykardia, ortostatyczny spadek ciśnienia i niestrawność.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, w trakcie leczenia kwetiapiną mogą wystąpić: przyrost masy ciała, omdlenia, złośliwy zespół neuroleptyczny, leukopenia, neutropenia i obrzęki obwodowe.

Podczas leczenia lekami przeciwpsychotycznymi zgłaszane były zakrzepy z zatorami w układzie żylnym, w tym zator tętnicy płucnej oraz zakrzepica żył głębokich – częstotliwość nieznana.

Częstość występowania reakcji niepożądanych związanych z leczeniem kwetiapiną przedstawiono poniżej zgodnie z formatem zalecanym przez Radę Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych (Grupa Robocza CIOMS III; 1995).

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych zostały sklasyfikowane następująco: bardzo często ($\geq 10\%$), często ($\geq 1\%$ do $<10\%$), niezbyt często ($\geq 0,1\%$ do $<1\%$), rzadko ($\geq 0,01\%$ do $<0,1\%$) i bardzo rzadko ($<0,01\%$).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: Leukopenia ¹
Niezbyt często: Eozynofilia, małopłytkowość
Nieznana częstość: Neutropenia ¹

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: Nadwrażliwość
Bardzo rzadko: Reakcja anafilaktyczna⁶

Zaburzenia endokrynologiczne

Często: Hiperprolaktynemia ¹⁶

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: Zwiększenie apetytu
Bardzo rzadko: Cukrzyca ^{1, 5, 6}

Zaburzenia psychiczne

Często: Nieprzyjemne sny i koszmary senne

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Zawroty głowy ^{4,17}, senność ^{2,17}, ból głowy
Często: Omdlenia ^{4,17}, objawy pozapiramidowe ^{1,13}, dyzartria
Niezbyt często: Napady padaczkowe¹, zespół niespokojnych nóg, dyskinezy późne ^{1,6}

Zaburzenia serca

Często: Tachykardia ⁴

Zaburzenia oka

Często: Niewyraźne widzenie

Zaburzenia naczyniowe

Często: Ortostatyczne spadki ciśnienia ^{4,17}

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: Nieżyt nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: Suchość błon śluzowych jamy ustnej
Często: Zaparcia, niestrawność
Niezbyt często: Dysfagia ⁸

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: Żółtaczka ⁶
Bardzo rzadko: Zapalenie wątroby ⁶

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: Obrzęk naczynioruchowy⁶, Zespół Stevensa-Johnsona⁶

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: Priapizm, mlekotok

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Zespół odstawienia (stosowania) leku^{1, 10}

Często: Łagodne osłabienie, obrzęk obwodowy, drażliwość

Rzadko: Złośliwy zespół neuroleptyczny¹

Badania diagnostyczne

Bardzo często: Podwyższone stężenie trójglicerydów w surowicy¹¹

Podwyższone stężenie całkowitego cholesterolu (głównie cholesterolu LDL)¹²

Często: Zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL¹⁸, przyrost masy ciała⁹

Zwiększenie aktywności aminotrasferaz (AlAT, AspAT)³, zmniejszona liczba neutrofilów, zwiększony poziom glukozy (do poziomu hiperglikemii)⁷

Niezbyt często: Podwyższone stężenia gamma-GT³, zmniejszenie liczby płytek krwi¹⁴, wydłużenie odstępu QT^{1, 13, 19}

Rzadko: zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej¹⁵, zatorowość żylna¹

-
- (1) Patrz punkt 4.4
 - (2) Senność może wystąpić zwykle podczas pierwszych dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia i zwykle ustępuje przy dalszym podawaniu produktu Kwetaplex.
 - (3) Obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT) lub gamma-GT u niektórych pacjentów otrzymujących Kwetaplex.
 - (4) Kwetaplex, podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne blokujące receptory α_1 , może powodować ortostatyczny spadek ciśnienia połączony z zawrotami głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów omdlenie, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki leku (patrz punkt 4.4).
 - (5) W bardzo rzadkich przypadkach odnotowywano hiperglikemię lub zaostrzenie objawów wcześniej obecnej cukrzycy.
 - (6) Częstość tych reakcji niepożądanych obliczono tylko w oparciu o dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu.
 - (7) Poziom glukozy na czczo ≥ 126 mg/dL (≥ 7 mmol/L) oraz po posiłku ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L), przynajmniej w jednokrotnym pomiarze.
 - (8) Wzrost częstości występowania dysfagii po zastosowaniu kwetiapiny względem placebo. obserwowano jedynie w badaniach klinicznych dotyczących depresji dwubiegunowej.
 - (9) W oparciu o wzrost masy ciała o $>7\%$ w stosunku do wartości wyjściowej. Występuje głównie w pierwszych tygodniach leczenia u dorosłych.
 - (10) W krótkoterminowych badaniach klinicznych, z kontrolą placebo, z zastosowaniem monoterapii, oceniających objawy przerwania leczenia, najczęściej obserwowanymi objawami odstawienia były: bezsenność, nudności, ból głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość występowania tych reakcji znacząco spadała po upływie 1 tygodnia od odstawienia leku.
 - (11) Triglicerydy ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacjenci w wieku ≥ 18 lat) lub ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacjenci w wieku < 18 lat) co najmniej w jednym badaniu.
 - (12) Cholesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacjenci w wieku ≥ 18 lat) lub ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pacjenci w wieku < 18 lat) co najmniej w jednym badaniu. Bardzo często obserwowano wzrost stężenia cholesterolu LDL wynoszący ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l). Średnia zmiana u pacjentów, u których występował ten wzrost wynosiła 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
 - (13) Patrz poniższy tekst.
 - (14) Płytki krwi $\leq 100 \times 10^9/l$ co najmniej w jednym badaniu.

- (15) W oparciu o raportowane w ramach badań klinicznych zdarzenia niepożądane, obejmujące wzrost stężenia fosfokinazy kreatyniny we krwi niezwiązany z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.
- (16) Stężenie prolaktyny (pacjenci w wieku > 18 lat): >20 µg/l (> 869,56 pmol/l) mężczyźni; > 30 µg/l (> 1304,34 pmol/l) kobiety, w dowolnym czasie.
- (17) Może powodować upadki.
- (18) Cholesterol HDL: <40 mg/dl (1,025 mmol/l) mężczyźni; <50 mg/dl (1,282 mmol/l) kobiety, w dowolnym czasie.
- (19) Zakres pacjentów, u których stwierdzono wydłużenie odstępu QTc z <450 ms na ≥450 ms, przy wzroście ≥30 ms. W badaniach z kontrolą placebo z zastosowaniem kwetiapiny średnia zmiana i zakres pacjentów, u których następowało istotne klinicznie wydłużenie odstępu QTc były zbliżone dla kwetiapiny i placebo.

Podczas stosowania neuroleptyków zgłoszono przypadki wydłużenia dostępu QT, arytmii komorowej, nagłego niewyjaśnionego zgonu, zatrzymania akcji serca i zaburzeń typu *torsade de pointes*, które uznaje się za działania dotyczące całej klasy leków.

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

Leczenie kwetiapiną wiąże się również z niewielkim zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy we krwi, głównie T₄ i fT₄ (całkowitej i wolnej tyroksyny). Zmniejszenie stężeń całkowitej i wolnej T₄ występuje w ciągu pierwszych dwóch do czterech tygodni leczenia kwetiapiną, a następnie utrzymuje się na niezmiennym poziomie podczas długotrwałego leczenia. Prawie we wszystkich przypadkach przerwanie leczenia kwetiapiną powodowało odwrócenie wpływu na całkowitą i wolną T₄, bez względu na czas trwania leczenia. Mniejsze zmniejszenia stężenia T₃ i rT₃ (całkowitej i odwróconej trijodotyroniny) obserwowano tylko po zastosowaniu większych dawek. Nie obserwowano zmian stężenia TBG ani, na ogół, wzajemnego zwiększenia stężenia TSH; nic nie wskazuje na to, aby kwetiapina wywoływała klinicznie istotne objawy niedoczynności tarczycy.

Dzieci i młodzież (od 10 do 17 lat)

Powyżej opisane działania niepożądane występujące u osób dorosłych mogą również wystąpić u dzieci i młodzieży. Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane, które częściej występują u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) niż u osób dorosłych lub, które nie zostały rozpoznane u dorosłych.

Częstość występowania działań niepożądanych została uszeregowana następująco: bardzo często (≥10%), często (≥1% do <10%), niezbyt często (≥0,1% do <1%), rzadko (≥0,01% do <0,1%) i bardzo rzadko (<0,01%).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: Zwiększenie apetytu

Badania diagnostyczne:

Bardzo często: Zwiększenia stężenia prolaktyny¹, wzrost ciśnienia krwi²

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często: Objawy pozapiramidowe³

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu:

Często: Drażliwość⁴

- (1) Stężenie prolaktyny (pacjenci w wieku < 18 lat): >20 µg/l (>869,56 pmol/l); mężczyźni; >26 µg/l (>1130,428 pmol/l); kobiety w dowolnym czasie. U mniej niż 1% pacjentów odnotowano wzrost stężenia prolaktyny >100 µg/l.
- (2) W oparciu o zmiany powyżej progów istotności klinicznej (ustalone na podstawie kryteriów National Institute of Health (Narodowego Instytutu Zdrowia) albo wzrostu ciśnienia skurczowego o >20 mmHg lub ciśnienia rozkurczowego >10 mmHg w dowolnym pomiarze w dwóch krótkoterminowych (3–6 tygodni) badaniach z kontrolą placebo u dzieci i dorosłych.
- (3) Patrz punkt 5.1.
- (4) Uwaga: Częstość występowania jest zbliżona do obserwowanej u dorosłych, ale drażliwość u dzieci i młodzieży może mieć związek z innymi implikacjami klinicznymi niż u osób dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych zgłaszano zgony po doraźnym przedawkowaniu w dawce 13,6 gramów, a po wprowadzeniu leku do obrotu w dawkach wynoszących zaledwie 6 gramów samej kwetiapiny. Zgłaszano jednak również przeżycie po doraźnym przedawkowaniu dawkami do 30 gramów. Po wprowadzeniu leku do obrotu opisywano bardzo rzadkie przypadki przedawkowania samą kwetiapiną prowadzące do zgonu lub śpiączki, bądź też wydłużenia odstępu QT.

Pacjenci z istniejącą wcześniej ciężką chorobą układu krążenia mogą być w grupie zwiększonego ryzyka skutków przedawkowania (Patrz punkt 4.4).

Zgłaszane objawy przedmiotowe i podmiotowe, tj. senność i sedacja, tachykardia i spadek ciśnienia tętniczego, były na ogół wywołane nadmiernym nasileniem znanego działania farmakologicznego leku.

Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko kwetiapinie. W razie ciężkiego zatrucia, należy uwzględnić możliwość zażycia kilku leków. Zaleca się stosowanie procedur intensywnej opieki medycznej, obejmujących uzyskanie i utrzymanie drożnych dróg oddechowych w celu zapewnienia właściwego utlenowania i wentylacji oraz monitorowanie i wspieranie układu krążenia. Mimo że nie badano zapobiegania wchłanianiu przy przedawkowaniu, należy rozważyć płukanie żołądka (po intubacji, jeśli pacjent jest nieprzytomny) i podanie węgla aktywowanego łącznie ze środkiem przeczyszczającym.

Ścisłą kontrolę lekarską oraz monitorowanie należy prowadzić dopóki pacjent nie powróci do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne. Kod ATC: N05A H04

Mechanizm działania:

Kwetiapina jest nietypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej aktywny metabolit występujący w osoczu ludzkim, norkwetapina, działa na wiele receptorów neuroprzebieżników. Kwetiapina i norkwetapina wykazują powinowactwo do receptorów serotoninowych (5HT₂) i receptorów dopaminowych (D₁ i D₂) w mózgu. Uważa się, że właśnie to połączenie antagonizmu receptorowego z większą selektywnością wobec 5HT₂ względem receptorów D₂ odpowiada za kliniczne właściwości przeciwpsychotyczne i za niewielkie pozapiramidowe działania niepożądane kwetiapiny w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Dodatkowo norkwetapina wykazuje silne powinowactwo do transportera norepinefryny (NET). Kwetiapina i norkwetapina wykazują również silne powinowactwo do receptorów histaminergicznych i α₁-adrenergicznych oraz mniejsze powinowactwo do receptorów α₂-adrenergicznych i serotoninowych 5HT_{1A}. Powinowactwo kwetiapiny do receptorów cholinergicznych muskarynowych lub benzodiazepinowych jest nieznaczne.

Efekty farmakodynamiczne:

Kwetiapina wykazuje aktywność w testach aktywności przeciwpsychotycznej, takich jak test odruchu warunkowego unikania. Blokuje również działanie agonistów dopaminowych (mierzone w testach behawioralnych lub elektrofizjologicznych) i podnosi stężenie metabolitów dopaminy — wskaźnika neurochemicznego blokady receptora D₂.

W badaniach przedklinicznych pozapiramidowych działań niepożądanych kwetiapina różni się od standardowych leków przeciwpsychotycznych i wykazuje nietypowy profil. Przy stosowaniu przewlekłym kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptora dopaminowego D₂. Wykazuje jedynie słabe działanie kataleptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D₂. Przy podawaniu przewlekłym kwetiapina charakteryzuje się wybiórczym działaniem w układzie limbicznym, wytwarzając blokadę depolaryzacyjną w neuronach układu mezolimbicznego, ale nie w neuronach zawierających dopaminę układu nigrostriatalnego. Kwetiapina podawana doraźnie lub przewlekłe w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małp kapucynek uwrażliwionych na działanie haloperydolu lub uprzednio nieleczonych.

Skuteczność kliniczna:

Wyniki trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią z użyciem różnych dawek kwetiapiny nie wykazały różnic między grupami otrzymującymi kwetiapinę i placebo pod względem częstości wywoływania pozapiramidowych działań niepożądanych ani jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznych. W badaniu z grupą kontrolną placebo, oceniającym stałe dawki kwetiapiny z zakresu 75 do 750 mg/dobę, nie stwierdzono dowodów nasilenia pozapiramidowych działań niepożądanych lub jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznych.

W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo, oceniających kwetiapinę w dawkach do 800 mg/dobę w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii (dwa badania oceniające monoterapię i dwa oceniające leczenie skojarzone z litem lub diwalproeksem), nie stwierdzono różnic między grupami otrzymującymi kwetiapinę i placebo w zakresie częstości występowania pozapiramidowych działań niepożądanych ani jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznych.

W badaniach z grupą kontrolną placebo wśród pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem częstość występowania mózgowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych na 100 pacjento-lat nie była większa u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo.

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

U pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie, mediana dawki kwetiapiny w ostatnim tygodniu wynosiła około 600 mg/dobę, a około 85% z nich otrzymywało dawkę z zakresu 400 do 800 mg/dobę.

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

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

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

W jednym długoterminowym (leczenie do 2 lat) badaniu, w którym oceniano zapobieganie nawrotom u pacjentów z epizodami manii, depresji lub epizodami mieszanymi kwetiapina wykazywała przewagę nad placebo pod względem wydłużenia czasu do wystąpienia dowolnego epizodu zaburzenia nastroju (manii, depresji lub mieszanego) u pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi typu I. Liczba pacjentów z epizodami zaburzeń nastroju wyniosła odpowiednio 91 osób (22,5%) w grupie przyjmującej kwetiapinę, 208 osób (51,5%) w grupie przyjmującej placebo i 95 osób (26,1%) w grupie leczonej preparatami litu. U pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie kwetiapiną, porównanie kontynuacji leczenia kwetiapiną z wynikami po zmianie leku na preparaty litu wykazało, że zmiana ta nie wydaje się wpływać na wydłużenie czasu do nawrotu epizodu zaburzeń nastroju.

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

W badaniach klinicznych prowadzonych metodą ślepej próby nie zweryfikowano długotrwałej skuteczności kwetiapiny w zapobieganiu nawrotom schizofrenii. W otwartych badaniach kwetiapina była skuteczna w zakresie utrzymania poprawy klinicznej w trakcie dalszego leczenia pacjentów ze schizofrenią, u których wystąpiła początkowa odpowiedź na leczenie, co sugeruje pewną długofalową skuteczność.

W kontrolowanych badaniach klinicznych z placebo, w których stosowano kwetiapinę w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, częstość występowania co najmniej raz liczby neutrofilów $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 1,72% u pacjentów leczonych kwetiapiną, w porównaniu z 0,73% u pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą otwartej próby, z czynnym lekiem porównawczym; u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$) częstość występowania co najmniej raz liczby neutrofilów $< 0,5 \times 10^9/l$ wynosiła 0,21% u pacjentów leczonych kwetiapiną i 0% u pacjentów otrzymujących placebo, a częstość występowania liczby neutrofilów w zakresie $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ wynosiła 0,75% u pacjentów leczonych kwetiapiną i 0,11% u pacjentów otrzymujących placebo.

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny 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 badaniu dotyczącym manii różnica w zmianie średniej najmniejszych kwadratów (LSM) dla ogólnego wyniku w skali YMRS (substancja aktywna minus placebo) w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła –5,21 dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę i –6,56 dla kwetiapiny w dawce 600 mg/dobę. Wskaźnik odpowiedzi (poprawa w skali YMRS $\geq 50\%$) wyniósł 64% dla grupy leczonej kwetiapiną w dawce 400 mg/dobę, 58% dla grupy leczonej kwetiapiną w dawce 600 mg/dobę i 37% w grupie przyjmującej placebo.

W badaniu dotyczącym schizofrenii w zmianie średniej najmniejszych kwadratów (LSM) dla ogólnego wyniku w skali PANSS (substancja aktywna minus placebo) w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła –8,16 dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę i –9,29 dla kwetiapiny w dawce 800 mg/dobę. Pod względem odsetka pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako $\geq 30\%$ redukcja ogólnego wyniku w skali PANSS w stosunku do wartości wyjściowej, nie wykazano przewagi kwetiapiny ani w małej dawce (400 mg/dobę), ani w dużej dawce (800 mg/dobę) w porównaniu z placebo. Zarówno w przypadku manii, jak i schizofrenii wyższe dawki dawały niższe liczbowo odsetki odpowiedzi.

Nie są dostępne dane dotyczące podtrzymania działania ani zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z 26-tygodniowego otwartego badania stanowiącego kontynuację badań krótkoterminowych (n= 380 pacjentów), w którym zastosowano zmienne dawki kwetiapiny od 400 do 800 mg/dobę. Informowano o wzroście ciśnienia krwi u dzieci i młodzieży, a zwiększenie apetytu, objawy pozapiramidowe i podwyższone stężenie prolaktyny w surowicy były zgłaszane częściej u dzieci i młodzieży niż u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Objawy pozapiramidowe

W krótkotrwałym badaniu z kontrolą placebo, z zastosowaniem monoterapii u młodzieży (w wieku 13–17 lat) chorej na schizofrenię, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 12,9% dla kwetiapiny i 5,3% dla placebo, pomimo że częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (tj. akatyzja, drżenia, zespół pozapiramidowy, hipokinezja, niepokój, nadmierna aktywność psychoruchowa, sztywność mięśni, dyskinezy) nie przekraczała 4,1% w żadnej z leczonych grup. W krótkotrwałym badaniu z kontrolą placebo, z zastosowaniem monoterapii u dzieci i młodzieży (w wieku 10–17 lat) z chorobą afektywną dwubiegunową łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 3,6% dla kwetiapiny i 1,1% dla placebo. W długoterminowym otwartym badaniu dotyczącym schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej ogólna częstość występowania objawów pozapiramidowych pojawiających się w trakcie stosowania leku badanego wyniosła 10%.

Przyrost masy ciała

W krótkotrwałych badaniach klinicznych u pacjentów pediatrycznych (w wieku 10–17 lat) u 17% pacjentów leczonych kwetiapiną i 2,5% pacjentów przyjmujących placebo nastąpił przyrost masy ciała wynoszący $\geq 7\%$. Przy korygowaniu do prawidłowego wzrostu w dłuższym okresie jako miernik istotnej klinicznie zmiany przyjęto wzrost wskaźnika BMI o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego od wartości wyjściowej; kryterium to spełniło 18,3% pacjentów leczonych kwetiapiną przez co najmniej 26 tygodni.

Samobójstwa/Myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

W krótkoterminowych badaniach z kontrolą placebo u pacjentów pediatrycznych chorych na schizofrenię częstość występowania zdarzeń związanych z samobójstwem wynosiła 1,4% (2/147) dla kwetiapiny i 1,3% (1/75) dla placebo u pacjentów w wieku < 18 lat. W krótkotrwałych badaniach z kontrolą placebo u pacjentów pediatrycznych z chorobą afektywną dwubiegunową częstość występowania zdarzeń związanych z samobójstwem wynosiła 1,0% (2/193) dla kwetiapiny i 0% (0/90) dla placebo u pacjentów w wieku < 18 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym kwetiapina jest dobrze wchłaniana i intensywnie metabolizowana. Przyjmowanie leku z pożywieniem nie ma istotnego wpływu na biodostępność kwetiapiny. Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza. Stężenia molowe w stanie stacjonarnym aktywnego metabolitu norkwetapiny, wynoszą 35% stężeń obserwowanych dla kwetiapiny. Okres półtrwania eliminacji kwetiapiny i norkwetapina wynosi odpowiednio około 7 i 12 godzin.

Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetapina jest liniowa w dopuszczonym zakresie dawkowania. Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny nie różnią się u mężczyzn i kobiet.

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

Średni klirens kwetiapiny w osoczu był mniejszy o około 25% u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), jednak poszczególne wartości klirensu mieściły się w prawidłowym zakresie. Średnia frakcja molowa dawki wolnej kwetiapiny i aktywnego metabolitu w osoczu ludzkim, norkwetapina, jest w $< 5\%$ wydalana z moczem.

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu kwetiapiny znakowanej radioizotopem mniej niż 5% wyznakowanego związku pozostaje w postaci niezmienionej w moczu lub kale. Około 73% radioaktywności wydalane jest w moczu, a 21% w kale. Średni klirens kwetiapiny w osoczu jest mniejszy o około 25% u osób ze stwierdzoną niewydolnością wątroby (stabilna marskość poalkoholowa). Kwetiapina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie, dlatego w populacji pacjentów z niewydolnością wątroby należy się spodziewać podwyższonych stężeń leku w osoczu. U tych pacjentów konieczna może być modyfikacja dawki (patrz punkt 4.2).

Badania *in vitro* wykazały, że CYP3A4 jest głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny w układzie enzymatycznym cytochromu P450. Norkwetapina jest wytwarzana i usuwana głównie przez CYP3A4.

Ustalono, że kwetiapina i kilka jej metabolitów (w tym norkwetapina) są *in vitro* słabymi inhibitorami aktywności ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Hamowanie CYP *in vitro* stwierdza się tylko w stężeniach około 5- do 50-krotnie wyższych niż obserwowane dla zakresu dawek 300 do 800 mg/dobę u ludzi. W związku z tym jest mało prawdopodobne, aby jednoczesne stosowanie kwetiapiny z innymi lekami powodowało klinicznie istotne zahamowanie metabolizmu innego leku metabolizowanego za pośrednictwem cytochromu P450. Jak wynika z badań na zwierzętach,

kwetiapina może indukować enzymy cytochromu P450. W konkretnym badaniu interakcji u pacjentów z psychozą nie stwierdzono jednak zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

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

Przeanalizowano dane z badań farmakokinetycznych przeprowadzonych z udziałem 9 dzieci w wieku 10–12 lat i 12 nastolatków, poddawanych leczeniu ustaloną dawką kwetiapiny wynoszącą 400 mg dwa razy na dobę. W stanie ustalonym znormalizowane dla dawki stężenie związku macierzystego – kwetiapiny – w osoczu u dzieci i młodzieży (w wieku 10–17 lat) było na ogół podobne jak u osób dorosłych, chociaż wartość C_{max} u dzieci znajdowała się na górnej granicy zakresu obserwowanego u dorosłych. Wartości AUC i C_{max} dla aktywnego metabolitu – norkwetiapiny, były wyższe i wynosiły odpowiednio: około 62% i 49% u dzieci (w wieku 10–12 lat) oraz 28% i 14% u młodzieży (w wieku 13–17 lat), w porównaniu z osobami dorosłymi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

U szczurów stwierdzono odkładanie się pigmentu w tarczycy; u małp *Cynomolgus* zaobserwowano hipertrofię pęcherzyków gruczołu tarczowego, obniżenie stężeń w osoczu T_3 , zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i białych; a u psów - zmętnienie soczewki i zaćmę.

Uwzględniając powyższe obserwacje, korzyści leczenia kwetiapiną należy wyważyć względem ryzyka dla pacjenta.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

hypromeloza 2910
wapnia wodorofosforan dwuwodny
laktoza jednowodna
skrobia kukurydziana
karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
magnezu stearynian
celuloza mikrokrystaliczna pH 102
talk
krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki:

Opadry Pink 02B34304
żelaza tlenek czerwony (E 172)
żelaza tlenek żółty (E 172)
hypromeloza 2910
tytanu dwutlenek (E171)
makrogol 400
żółcień pomarańczowa (E110)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/aluminium

Wielkości opakowań:

- 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180, 240 tabletek w blistrach po 10.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Sp. z o.o.,
Pieńków 149, 05-152, Czosnów
tel.: 0-22 732 77 00
fax: 0-22 732 78 00

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

15238

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

11.03.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Wrzesień 2010