
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Quetiapine Fair-Med, 25 mg, tabletki powlekane
Quetiapine Fair-Med, 100 mg, tabletki powlekane
Quetiapine Fair-Med, 150 mg, tabletki powlekane
Quetiapine Fair-Med, 200 mg, tabletki powlekane
Quetiapine Fair-Med, 300 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Quetiapine Fair-Med 25 mg: każda tabletki powlekana zawiera 25 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu). Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 7,00 mg laktozy jednowodnej i 0,003 mg żółcieni pomarańczowej (E110).

Quetiapine Fair-Med 100 mg: każda tabletki powlekana zawiera 100 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 28,00 mg laktozy jednowodnej.
Quetiapine Fair-Med 150 mg: każda tabletki powlekana zawiera 150 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu). Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 42,00 mg laktozy jednowodnej
Quetiapine Fair-Med 200 mg: każda tabletki powlekana zawiera 200 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu). Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 56,00 mg laktozy jednowodnej
Quetiapine Fair-Med 300 mg: każda tabletki powlekana zawiera 300 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu). Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 84,00 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Quetiapine Fair-Med, 25 mg: koloru brzoskwiowego, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 5,7 mm.

Quetiapine Fair-Med, 100 mg: żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie, o średnicy około 9,1 mm.

Quetiapine Fair-Med, 150 mg: bladożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 10,45 mm.

Quetiapine Fair-Med, 200 mg: białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie, o średnicy około 12,1 mm.

Quetiapine Fair-Med, 300 mg: białe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie. Tabletki ma około 7 mm grubości, 19 mm długości i 9 mm szerokości.

Tabletki 100, 200 i 300 mg można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Quetiapine Fair-Med jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu schizofrenii.
- w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, w tym:

- o epizodów maniakalnych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.
- o epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.
- o zapobiegania nawrotom epizodów maniakalnych lub epizodów depresji u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dla każdego wskazania schemat dawkowania jest inny. Należy dołożyć starań, aby pacjent otrzymał dokładne informacje dotyczące dawkowania odpowiedniego dla jego choroby.

Produkt Quetiapine Fair-Med może być podawany z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Dorośli:

Leczenie schizofrenii

W leczeniu schizofrenii produkt Quetiapine Fair-Med należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi odpowiednio 50 mg (dzień 1), 100 mg (dzień 2), 200 mg (dzień 3) i 300 mg (dzień 4).

Od czwartego dnia dawkę należy stopniowo zwiększać do osiągnięcia skutecznej dawki wynoszącej zazwyczaj od 300 do 450 mg na dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji dawka ta mieści się w zakresie od 150 do 750 mg na dobę.

Leczenie ciężkich epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej

W leczeniu epizodów manii związanych z chorobą afektywną dwubiegunową produkt Quetiapine Fair-Med należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi odpowiednio 100 mg (dzień 1), 200 mg (dzień 2), 300 mg (dzień 3) i 400 mg (dzień 4). Następnie dawka powinna być stopniowo zwiększana o nie więcej niż 200 mg na dobę, do maksymalnie 800 mg na dobę w 6. dniu leczenia.

W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawka mieści się w zakresie od 200 do 800 mg na dobę. Zazwyczaj dawka skuteczna wynosi od 400 do 800 mg na dobę.

Leczenie ciężkich epizodów depresyjnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Produkt Quetiapine Fair-Med powinien być podawany raz na dobę na noc. Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi odpowiednio: 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.) i 300 mg (dzień 4.). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie obserwowano dodatkowych korzyści ze stosowania produktu w grupie pacjentów przyjmujących dawki 600 mg w porównaniu z grupą przyjmujących dawkę 300 mg (patrz punkt 5.1). W pojedynczych przypadkach korzystne jest stosowanie dawki 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. Badania kliniczne wykazały, że w indywidualnych przypadkach, w zależności od tolerancji leku, można rozważyć zmniejszenie dawki do minimum 200 mg na dobę.

Zapobieganie nawrotom w chorobie afektywnej dwubiegunowej

W profilaktyce epizodów manii, depresji oraz mieszanych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej pacjenci, którzy zareagowali na kwetiapinę w krótkookresowym leczeniu tej choroby, powinni kontynuować leczenie w tą samą dawką. Dawkę należy dostosować w zakresie od 300 do 800 mg dwa razy na dobę, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta. Ważne, aby w leczeniu podtrzymującym stosować najmniejsze skuteczne dawki.

Osoby w podeszłym wieku:

Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwpsychotycznych, kwetiapina powinna być

stosowana ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej pacjenta i jego tolerancji na lek konieczne może być wolniejsze zwiększanie dawki i zastosowanie mniejszej dobowej dawki niż u młodszych pacjentów. Średni klirens osoczowy kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku był mniejszy o 30% - 50% niż u młodszych pacjentów.

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwetiapiny u pacjentów powyżej 65 roku życia z epizodami depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

Dzieci i młodzież:

Produkt Quetiapine Fair-Med nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych dotyczących stosowania w tej grupie wiekowej. Dostępne dane z badań klinicznych z kontrolą placebo przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Zaburzenia czynności nerek:

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

Zaburzenia czynności wątroby:

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego produkt Quetiapine Fair-Med należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie stosowania. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpocząć od dawki dobowej wynoszącej 25 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać stopniowo o 25-50 mg na dobę, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej pacjenta i jego tolerancji na leczenie, aż do osiągnięcia dawki skutecznej.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Quetiapine Fair-Med ma kilka wskazań, dlatego profil bezpieczeństwa powinien być określony w oparciu o indywidualne rozpoznanie i dawkę stosowaną u pacjenta.

Dzieci i młodzież

Kwetiapina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych dotyczących stosowania w tej grupie wiekowej. Dane z badań klinicznych z użyciem kwetiapiny wykazały, że w porównaniu do znanego profilu bezpieczeństwa określonego dla pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8) niektóre działania niepożądane występowały ze zwiększoną częstością u dzieci i młodzieży w porównaniu do pacjentów dorosłych (zwiększony apetyt, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa oraz omdlenia) lub mogą mieć inne konsekwencje u dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe i drażliwość). Stwierdzono jedno działanie nieobserwowane wcześniej w badaniach u pacjentów dorosłych (podwyższone ciśnienie krwi). U dzieci i młodzieży wykryto również zmiany w badaniach czynności tarczycy.

Ponadto, długoterminowy wpływ leczenia kwetiapiną na bezpieczeństwo, w tym na wzrost i dojrzewanie u dzieci i młodzieży, nie był badany przez okres dłuższy niż 26 tygodni.

Długotrwałe skutki dotyczące rozwoju poznawczego i behawioralnego nie są znane.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży ze schizofrenią, epizodami maniakalnymi lub depresyjnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej leczeniu kwetiapiną towarzyszyła zwiększona częstość objawów pozapiramidowych w porównaniu z placebo (patrz punkt 4.8).

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego:

Depresja w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstw (zdarzeniami związanymi z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu wystąpienia znaczącej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić przez kilka pierwszych lub więcej tygodni leczenia, pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu jej uzyskania.

Obserwacje kliniczne wskazują, że ryzyko samobójstw może być zwiększone we wczesnej fazie poprawy stanu klinicznego pacjenta.

Ponadto, lekarz powinien rozważyć ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym przerwaniu stosowania kwetiapiny, z powodu znanych czynników ryzyka związanych z leczoną chorobą.

Inne zaburzenia psychiczne, w których stosowana jest kwetiapina, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. U pacjentów leczonych z powodu ciężkich zaburzeń depresyjnych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia skłonności samobójcze znacznego stopnia należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących leków przeciwdepresyjnych, stosowanych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na jego początku i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

W krótkotrwałych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi w chorobie afektywnej dwubiegunowej stwierdzono zwiększone ryzyko zachowań samobójczych u młodych pacjentów (w wieku poniżej 25 lat) leczonych kwetiapiną w porównaniu z leczonymi placebo (odpowiednio 3,0% vs. 0%). W populacyjnym badaniu retrospektywnym kwetiapiny w leczeniu pacjentów z dużym zaburzeniem depresyjnym zaobserwowano zwiększone ryzyko samouszkodzeń i samobójstw u pacjentów w wieku 25- 64 lata bez takich zdarzeń w wywiadzie podczas stosowania kwetiapiny z lekami przeciwdepresyjnymi.

Ryzyko zaburzeń metabolicznych

Uwzględniając obserwowane ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmian masy ciała, stężenia glukozy we krwi (patrz Hiperglikemia) oraz stężenia lipidów, które stwierdzano w toku badań klinicznych, podczas rozpoczynania leczenia powinny być oceniane parametry metaboliczne pacjentów, a podczas leczenia należy regularnie wykonywać badania kontrolne pod kątem ewentualnych zmian tych

parametrów. W razie pogorszenia tych parametrów należy postępować odpowiednio do stanu klinicznego pacjenta (patrz również punkt 4.8).

Objawy pozapiramidowe:

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

Stosowaniu kwetiapiny towarzyszy rozwój akatyzy, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub przykrym niepokojem i potrzebą ruchu, które często związane są z niemożnością pozostawania w pozycji siedzącej lub stania w miejscu. Objawy te są bardziej prawdopodobne w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których rozwiną się te objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Dyskinezy późne:

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

Senność i zawroty głowy:

Leczenie kwetiapiną związane było z występowaniem senności i związanych z nią objawów takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z epizodami depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały zazwyczaj nasilenie łagodne do umiarkowanego. Pacjenci, u których występuje znacznie nasiloną senność, mogą wymagać częstszych wizyt lekarskich podczas pierwszych 2 tygodni od wystąpienia senności lub do czasu poprawy. Należy również brać pod uwagę możliwość przerwania leczenia.

Niedociśnienie ortostatyczne

Leczenie kwetiapiną związane było z niedociśnieniem ortostatycznym i towarzyszącymi mu zawrotami głowy (patrz punkt 4.8), które podobnie jak senność występują zwykle w początkowej fazie zwiększania dawki. Może to zwiększyć częstość przypadkowych urazów (upadki), szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego należy poradzić pacjentom zachowanie ostrożności do czasu, aż zapoznają się z potencjalnym wpływem produktu na ich organizm.

Kwetiapinę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu, a także w przypadku innych chorób predysponujących do niskiego ciśnienia tętniczego. Jeśli wystąpi niedociśnienie ortostatyczne, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wolniejsze jej zwiększanie, szczególnie u pacjentów ze współistniejącą w tle chorobą układu sercowo - naczyniowego.

Zespół bezdechu sennego:

Zespół bezdechu sennego był obserwowany u pacjentów stosujących kwetiapinę. Należy zachować ostrożność stosując kwetiapinę u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy i u których zdiagnozowano w przeszłości zespół bezdechu sennego lub są w grupie ryzyka jego wystąpienia, tj. mają nadwagę/otyłość lub są płci męskiej.

Napady padaczki:

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy częstości występowania napadów padaczki u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Brak dostępnych danych na temat częstości występowania napadów padaczkowych u pacjentów z napadami w wywiadzie. Podobnie jak w

przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, podczas leczenia pacjentów z padaczką w wywiadzie zalecana jest ostrożność (patrz punkt 4.8).

Złośliwy zespół neuroleptyczny:

Stosowanie leków przeciwpsychotycznych, w tym kwetiapiny, związane było ze złośliwym zespołem neuroleptycznym (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyniny. W razie ich wystąpienia należy przerwać stosowanie kwetiapiny i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia i agranulocytoza:

W badaniach klinicznych dotyczących kwetiapiny zgłaszano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła w ciągu kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Nie stwierdzono zależności neutropenii od stosowanej dawki leku. W praktyce klinicznej w okresie porejestacyjnym zgłoszono kilka przypadków zakończonych zgonem. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka są mała liczba leukocytów przed rozpoczęciem leczenia oraz wywołana przez leki neutropenia w wywiadzie. Jednakże, w niektórych przypadkach neutropenia wystąpiła u pacjentów bez wcześniejszych czynników ryzyka. Należy przerwać leczenie kwetiapiną, jeśli liczba neutrofilów wynosi $<1,0 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjenta w celu wykrycia wczesnych oznak i objawów infekcji i kontrolować liczbę neutrofilów (aż do czasu, gdy ich liczba przekroczy $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

U pacjentów z objawami infekcji lub u których występuje gorączką (przy braku oczywistych przyczyn tych objawów) należy rozważyć wystąpienie neutropenii, którą należy poddać odpowiedniemu leczeniu. Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych mogących odpowiadać agranulocytozie lub zakażeniu (tj. gorączkę, osłabienie, senność lub ból gardła) na każdym etapie leczenia lekiem Quetiapine Fair-Med. U takich pacjentów należy natychmiast sprawdzić liczbę krwinek białych (ang. *White Blood Cell*, WBC) oraz bezwzględną liczbę leukocytów obojętnochłonnych (ang. *Absolut Neutrophil Count*, ANC), szczególnie gdy nie ma czynników predysponujących.

Działanie leków przeciwcholinergicznym (muskarynowych):

Norkwetiapina, aktywny metabolit kwetiapiny, ma umiarkowane do silnego powinowactwo do różnych podtypów receptorów muskarynowych. Skutkuje to wystąpieniem działań niepożądanych związanych z działaniem przeciwcholinergicznym, kiedy kwetiapina jest stosowana w zalecanych dawkach, gdy jest stosowana jednocześnie z innymi lekami przeciwcholinergicznymi oraz w przypadku przedawkowania. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki o działaniu przeciwcholinergicznym (muskarynowym). Kwetiapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów, u których rozpoznano w przeszłości, lub obecnie, zatrzymanie moczu, z klinicznie istotnym przerostem gruczołu krokowego, u pacjentów z niedrożnością jelit lub podobnymi chorobami, ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub jaskrą z wąskim kątem przesączania (patrz punkty 4.5, 4.8, 5.1 i 4.9 i 5.1).

Interakcje:

Patrz także punkt 4.5.

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

U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe leczenie kwetiapiną można rozpocząć jedynie w przypadku, gdy w opinii lekarza korzyści wynikające ze stosowania kwetiapiny przeważają nad ryzykiem związanym z przerwaniem stosowania leków induktorów enzymów wątrobowych.

Ważne, aby wszelkie zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywać stopniowo, i jeśli jest to konieczne, zastąpić go lekiem nieindukującym enzymów wątrobowych (np. sodu walproinian).

Masa ciała:

U pacjentów przyjmujących kwetiapinę stwierdzano przyrost masy ciała. Należy monitorować tę zmianę i postępować odpowiednio, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Hiperglikemia:

Rzadko zgłaszano przypadki hiperglikemii i (lub) rozwoju lub nasilenia cukrzycy, której czasem towarzyszyła kwasica ketonowa lub śpiączka, lecz zgłoszono kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach doniesiono o wcześniejszym zwiększeniu masy ciała, co mogło być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiedni monitoring kliniczny, zgodny z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych. Pacjenci stosujący jakiegokolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym kwetiapinę, powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie). Pacjenci z cukrzycą lub wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy powinni mieć regularnie kontrolowane stężenie glukozy we krwi oraz monitorowaną masę ciała.

Lipidy:

W badaniach klinicznych dotyczących kwetiapiny obserwowano zwiększenie stężenia triglicerydów, cholesterolu LDL i całkowitego cholesterolu oraz zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL (patrz punkt 4.8). W przypadku zmian stężenia lipidów należy postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną.

Wydłużenie odstępu QT:

Dane z badań klinicznych i ze stosowania kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie potwierdziły związku kwetiapiny z trwałym wydłużeniem całkowitego odstępu QT. W badaniach porejestracyjnych wydłużenie odstępu QT obserwowano podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) i po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie jednak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina zalecana jest pacjentom z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Ostrożność zalecana jest również, gdy kwetiapina stosowana jest jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT lub z lekami neuroleptycznymi, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezmią (patrz punkt 4.5).

Kardiomiopatia i zapalenie mięśnia sercowego

Kardiomiopatię i zapalenie mięśnia sercowego zgłaszano w toku badań klinicznych oraz w praktyce porejestracyjnej (patrz punkt 4.8). U pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii lub zapalenia mięśnia sercowego należy rozważyć przerwanie leczenia kwetiapiną.

Odstawienie produktu leczniczego:

Po nagłym przerwaniu stosowania kwetiapiny obserwowano ostre objawy odstawienia, takie jak bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Zaleca się stopniowe odstawianie kwetiapiny przez okres przynajmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych:

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

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo przeprowadzonych z udziałem

pacjentów z otępieniem z zastosowaniem niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych, obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka mózgowo naczyniowych działań niepożądanych. Mechanizm wpływający na zwiększenie ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych i w innych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Quetiapine Fair-Med u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru.

Metaanaliza atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała zwiększone ryzyko zgonu u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby otępiennej w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Jednakże w dwóch 10-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo dotyczących stosowania kwetiapiny przeprowadzonych w takiej samej populacji pacjentów (n=710, średnia wieku 83 lata, zakres 56-99 lat) śmiertelność w grupie stosującej kwetiapinę wynosiła 5,5% vs. 3,2% w grupie otrzymującej placebo. Przyczyny śmierci pacjentów w trakcie tych badań klinicznych były różne, zgodne z przewidywanymi dla tej populacji.

Pacjenci w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona (PD) / parkinsonizmem:

Populacyjne badanie retrospektywne kwetiapiny w leczeniu pacjentów z MDD wykazało zwiększone ryzyko zgonu podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów w wieku >65 lat. Powiązanie to nie występowało, gdy pacjenci z PD zostali usunięci z analizy. Należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest przepisywana pacjentom w podeszłym wieku z PD.

Dysfagia:

Podczas stosowania kwetiapiny obserwowano przypadki dysfagii (patrz punkt 4.8). Kwetiapina powinna być stosowana z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc.

Zaparcia i niedrożność jelit

Zaparcia stanowią czynnik ryzyka wystąpienia niedrożności jelit. Podczas leczenia kwetiapiną zgłaszano występowanie zaparć i niedrożności jelit (patrz punkt 4.8, Działania niepożądane), w tym również przypadki śmiertelne u pacjentów bardziej narażonych na wystąpienie niedrożności jelit, włączając tych, którzy przyjmowali jednocześnie wiele leków, które zmniejszają motorykę jelit i (lub) którzy nie byli w stanie zgłosić objawów zaparcia. U pacjentów z niedrożnością jelit należy stosować ściśle monitorowanie stanu klinicznego i pilne działania terapeutyczne.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE):

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

Zapalenie trzustki

Przypadki zapalenia trzustki zgłaszano w toku badań klinicznych oraz w porejestracyjnej praktyce klinicznej. W doniesieniach z praktyki porejestracyjnej u wielu pacjentów wykazano obecność czynników, o których wiadomo, że sprzyjają rozwojowi zapalenia trzustki, takie jak zwiększone stężenie triglicerydów (patrz punkt 4.4), kamica żółciowa oraz spożywanie alkoholu, chociaż nie we wszystkich przypadkach występowały te czynniki ryzyka.

Dodatkowe informacje

Dane dotyczące jednoczesnego stosowania kwetiapiny i diwalproeksu lub litu w ostrych epizodach manii o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego są ograniczone, jednakże skojarzona terapia była dobrze tolerowana (patrz punkt 4.8 i 5.1). Wyniki badań wykazały, że w trzecim tygodniu leczenia pojawia się

działanie addycyjne.

Niewłaściwe stosowanie i nadużywanie

Odnotowano przypadki niewłaściwego stosowania oraz nadużywania kwetiapiny. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania kwetiapiny pacjentom, którzy w przeszłości nadużywali alkoholu lub leków.

Laktoza

Tabletki Quetiapine Fair-Med zawierają laktozę jednowodną. Produkt nie powinien być stosowany przez pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Żółcień pomarańczowa

Jeden ze składników produktu Quetiapine Fair-Med 25 mg, żółcień pomarańczowa (E110), może wywołać reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczym i inne rodzaje interakcji

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

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

Głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącego udział w metabolizmie kwetiapiny jest cytochrom P450 (CYP) 3A4. W badaniu interakcji przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem, inhibitorem CYP3A4, powodowało 5-8-krotne zwiększenie AUC (powierzchnia pola pod krzywą stężenia w czasie) kwetiapiny. Na tej podstawie stwierdzono, że jednoczesne stosowanie kwetiapiny i inhibitorów CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się także spożywania soku grejpfrutowego podczas stosowania kwetiapiny.

W badaniach z zastosowaniem dawek wielokrotnych, prowadzonych w celu ustalenia farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed i podczas leczenia karbamazepiną (lek indukujący enzymy wątrobowe), jednoczesne stosowanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Powodowało to zmniejszenie ekspozycji układowej na kwetiapinę (wyrażonej za pomocą AUC) średnio do 13% ekspozycji występującej podczas stosowania samej kwetiapiny, chociaż u niektórych pacjentów obserwowano silniejsze działanie. W wyniku tej interakcji nastąpić może zmniejszenie stężenia kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (inny lek indukujący enzymy mikrosomalne) powodowało istotne zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 450%. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe można rozpocząć leczenie kwetiapiną wyłącznie w przypadku, gdy w opinii lekarza korzyści z zastosowania kwetiapiny przewyższają ryzyko wynikające z przerwania stosowania induktorów enzymów wątrobowych. Ważne, aby każda zmiana dawkowania induktora odbywała się stopniowo, a w razie potrzeby należy go zastąpić lekiem nieindukującym enzymów wątrobowych (np. sodu walproinian) (patrz punkt 4.4).

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

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmienia się istotnie w przypadku jednoczesnego zastosowania leków

przeciwpyschotycznych, tj. rysperydonu lub haloperydolu. Jednoczesne podawanie kwetiapiny i tiorydazyny powoduje zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną.

Farmakokinetyka litu nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną.

Trwające 6 tygodni randomizowane badanie porównujące lit i kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu z placebo i kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych pacjentów z ostrą manią wykazało, że objawy pozapiramidowe (zwłaszcza drżenie), senność i zwiększenie masy ciała występuje częściej w grupie otrzymującej kwetiapinę i lit niż w grupie otrzymującej kwetiapinę i placebo (patrz punkt 5.1).

Farmakokinetyka sodu walproinianu i kwetiapiny nie zmienia się w stopniu klinicznie istotnym w przypadku ich jednoczesnego zastosowania. Retrospektywne badanie obejmujące dzieci i młodzież otrzymujące sodu walproinian i (lub) kwetiapinę wykazało większą częstość występowania leukopenii i neutropenii w grupie przyjmującej oba leki, niż w grupach monoterapii.

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

Zalecana jest ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z lekami, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe lub wydłużać odstęp QT. Istnieją doniesienia o fałszywie dodatnich wynikach oznaczeń metadonu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych przy użyciu testów immunoenzymatycznych u pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Zaleca się potwierdzenie wątpliwych wyników przesiewowych testów immunoenzymatycznych przy użyciu odpowiedniej techniki chromatograficznej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Pierwszy trymestr

Umiarkowana liczba opublikowanych danych na temat ciąży z ekspozycją na kwetiapinę (tj. od 300 do 1000 zakończonych ciąży), w tym raporty indywidualne oraz niektóre badania obserwacyjne, nie wskazują na istnienie zwiększonego ryzyka wystąpienia wad u dziecka w związku ze stosowanym leczeniem. Jednakże, na podstawie wszystkich dostępnych danych nie można wyciągnąć ostatecznego wniosku na ten temat. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne oddziaływanie na rozród (patrz punkt 5.3). Dlatego też kwetiapina może być stosowana w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy korzyści przewyższają ryzyko.

Trzeci trymestr

U noworodków narażonych w trzecim trymestrze ciąży na leki przeciwpyschotyczne, w tym kwetiapinę, występuje ryzyko działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) objawów zespołu odstawienia, które po porodzie mogą mieć różne nasilenie i czas trwania. Istnieją doniesienia o pobudzeniu, wzmożonym lub osłabionym napięciu mięśniowym, drżeniu mięśni, senności, niewydolności oddechowej lub zaburzeniach w przyjmowaniu pokarmu. W związku z tym należy dokładnie monitorować stan noworodków.

Karmienie piersią

W oparciu o bardzo ograniczone dane z opublikowanych doniesień na temat wydzielania kwetiapiny do mleka kobiecego, trudno określić wielkość wydalania kwetiapiny z mlekiem podczas jej stosowania w dawkach terapeutycznych. Ze względu na brak solidnych danych, decyzję o tym czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać terapię produktem Quetiapine Fair-Med, należy podjąć uwzględniając korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia kwetiapiną.

Płodność

Oddziaływanie kwetiapiny na płodność u ludzi nie było badane. U szczurów obserwowano efekty związane ze zwiększonym stężeniem prolaktyny we krwi, lecz wyniki te nie są bezpośrednio istotne w odniesieniu do ludzi (patrz punkt 5.3 Dane przedkliniczne).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ponieważ kwetiapina wywiera wpływ głównie na ośrodkowy układ nerwowy, może zaburzać wykonywanie czynności wymagających sprawności psychicznej. Dlatego też należy informować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, dopóki nie jest znana indywidualna reakcja pacjenta na lek.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane (ang. *Adverse Drug Reaction*, ADR) podczas leczenia kwetiapiną ($\geq 10\%$) to senność, zawroty głowy, ból głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, objawy odstawienia, zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (szczególnie frakcji LDL), zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie zawartości hemoglobiny oraz objawy pozapiramidowe.

Częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny podano w poniższej tabeli (Tabela 1), zgodnie z formatem zalecanym przez Radę Międzynarodowych Organizacji ds. Nauk Medycznych (ang. *Council for International Organizations of Medical Sciences*, CIOMS III Working Group; 1995).

Tabela 1. Działania niepożądane związane z leczeniem kwetiapiną

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowana jest następująco: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), Bardzo rzadko ($< 1/10000$) oraz Częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny ²	Leukopenia ^{1,28} , zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie liczby eozynofili ²⁸	Małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi ¹³ , Neutropenia ¹	Agranulocytoza ²⁶		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skórne)		Reakcja anafilaktyczna ⁵	

<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>		Hiperprolaktynemia ¹⁵ , zmniejszenie stężenia całkowitej T4 ²⁴ zmniejszenie stężenia wolnej T4 ²⁴ , zmniejszenie stężenia całkowitej T3 ²⁴ , zwiększenie stężenia TSH ²⁴	Zmniejszenie stężenia wolnej T3 ²⁴ , niedoczynność tarczycy ²¹		Nieadekwatne wydzielanie hormonu antydiuretycznego	
<i>Zaburzenia metaboliczmu i odżywiania</i>	Zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy ^{10, 30} , Zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (szczególnie frakcji LDL) ^{11, 30} , Zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL ^{17, 30} Zwiększenie masy ciała ^{8, 30}	Zwiększenie łaknienia, Zwiększenie stężenia glukozy we krwi do poziomu hiperglikemii ^{6, 30}	Hiponatremia ¹⁹ , Cukrzyca ^{1, 5} , Zaostrzenie istniejącej cukrzycy	Zespół metaboliczny ^{2, 9}		
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Nietypowe sny i koszmary senne, Myśli i zachowania samobójcze ²⁰		Somnambulizm oraz pokrewne reakcje i zachowania, takie jak mówienie przez sen oraz zaburzenia odżywiania związane ze snem		

Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy ^{4, 16} , senność ^{2, 16} , ból głowy, objawy pozapiramidowe ^{1, 21}	Dyzartria	Padaczka (napady drgawkowe) ¹ , Zespół niespokojnych nóg, Dyskinezje późne ^{1, 5} , Omdlenie ^{4, 16}			
Zaburzenia serca		Częstoskurcz ⁴ , Kołatanie serca ²³	Wydłużenie odstępu QT ^{1, 12, 18} Rzadkoskurcz ^{3, 2}			Kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie				
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie ortostacyjne ^{4, 16}		Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa ¹		Udar ³³
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność ²³	Zapalenie błony śluzowej nosa			
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej	Zaparcia, niestrawność, wymioty ²⁵	Zaburzenia połykania ⁷	Zapalenie trzustki ¹ , Niedrożność jelit		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy ³ , Zwiększenie stężenia gamma-GTP w surowicy ³	Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AST) w surowicy ³	Żółtaczką ⁵ , Zapalenie wątroby		

<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>					Obrzęk naczynioruchowy ⁵ , Zespół Stevensa-Johnsona ⁵	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, Rumień wielopostaciowy, Wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), zapalenie naczyń krwionośnych skóry
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i, i tkanki łącznej</i>					Rabdomioliza	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			Zatrzymanie moczu			
<i>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</i>						Noworodkowy zespół odstawienia ³¹
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			Zaburzenie sprawności seksualnej	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia cyklu miesiączkowego		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Objawy Odstawienia ^{1, 9}	Łagodna astenia, obrzęk obwodowy, drażliwość, wysoka gorączka		Złośliwy zespół neuroleptyczny ¹ , hipotermia		

<i>Badania diagnostyczne</i>				Zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi ¹⁴		
------------------------------	--	--	--	---	--	--

1. Patrz punkt 4.4
2. Może wystąpić senność, zwykle podczas pierwszych dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia i zazwyczaj ustępuje podczas dalszego stosowania kwetiapiny.
3. Obserwowano bezobjawowe zwiększenie (do trzykrotności górnej granicy normy) aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) oraz enzymu gamma-GTP u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Zaburzenia te zwykle ustępowały w trakcie dalszego leczenia kwetiapiną.
4. Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne blokujące receptory α_1 adrenergiczne, kwetiapina może często powodować niedociśnienie ortostatyczne, któremu towarzyszą zawroty głowy, tachykardia, a u niektórych pacjentów omdlenia, szczególnie w początkowej fazie zwiększania dawki leku. (patrz punkt 4.4).
5. Ocena częstości występowania tych działań niepożądanych oparta jest tylko na podstawie danych porcjestracyjnych.
6. Stężenie glukozy we krwi na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) lub stężenie glukozy we krwi po posiłku ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) przynajmniej w jednym badaniu.
7. Zwiększenie częstości występowania dysfagii po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo, obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.
8. Oznaczający wzrost masy ciała o ponad 7% w porównaniu z masą wyjściową. Występuje głównie w pierwszych tygodniach leczenia u dorosłych.
9. Najczęściej obserwowanymi objawami odstawienia występującymi w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość tych reakcji zmniejszyła się znacząco po tygodniu od przerwania terapii.
10. Stężenie triglicerydów ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacjenci < 18 lat) przynajmniej w jednym badaniu.
11. Stężenie cholesterolu ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pacjenci < 18 lat) przynajmniej w jednym badaniu. Wzrost stężenia cholesterolu LDL o ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) obserwowany był bardzo często. Średnia zmiana stężenia u pacjentów, u których obserwowano ten wzrost, wynosiła 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
12. Patrz poniżej.
13. Liczba płytek $\leq 100 \times 10^9/l$ przynajmniej w jednym badaniu.
14. W oparciu o działania niepożądane raportowane podczas badań klinicznych, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej nie jest związane ze złośliwym zespołem neuroleptycznym.
15. Stężenie prolaktyny (pacjenci > 18 lat): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) u mężczyzn; > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ pmol/l) u kobiet w jakimkolwiek czasie.
16. Może prowadzić do upadków.
17. Stężenie cholesterolu HDL: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) u mężczyzn; < 50 mg/ml (1,282 mmol/l) u kobiet w jakimkolwiek czasie.
18. Odsetek pacjentów, u których występuje przesunięcie odstępu QTc od < 450 milisekund do ≥ 450 milisekund ze wzrostem ≥ 30 milisekund. W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących stosowania kwetiapiny, średnia zmiana i odsetek pacjentów, u których wystąpiło przesunięcie wartości do poziomu znamiennego klinicznie, są podobne dla kwetiapiny i placebo.
19. Zmiana z > 132 mmol/l do ≤ 132 mmol/l w co najmniej jednym badaniu.
20. Podczas leczenia kwetiapiną lub zaraz po przerwaniu stosowania leku zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych (patrz punkty 4.4 i 5.1).
21. Patrz punkt 5.1.
22. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny do ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) u mężczyzn, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) u kobiet wystąpiło co najmniej raz u 11% pacjentów leczonych kwetiapiną we wszystkich badaniach, włącznie z badaniami prowadzonymi metodą otwartą.
U tych pacjentów tych maksymalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny w jakimkolwiek czasie wyniosło - 1,50 g/dl.

23. Przypadki te często występowały w kontekście tachykardii, zawrotów głowy, niedociśnienia ortostatycznego i (lub) zasadniczej choroby serca lub /układu oddechowego.
24. W oparciu o zmiany od prawidłowej wartości wyjściowej do wartości potencjalnie istotnej klinicznie, w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach. Zmiany stężenia całkowitej T4, wolnej T4, całkowitej T3 i wolnej T3 zdefiniowane są jako $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) i a zmiana stężenia TSH jako > 5 mIU/l w jakimkolwiek momencie.
25. W oparciu o zwiększenie częstości występowania wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).
26. Na podstawie zmiany liczby neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$ w punkcie początkowym do $<0,5 \times 10^9/l$ w jakimkolwiek momencie podczas leczenia oraz na podstawie pacjentów z ciężką neutropenią ($<0,5 \times 10^9/l$) oraz zakażeniem w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny (patrz punkt 4.4).
27. Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany liczby eozynofiliów są definiowane jako $>1 \times 10^9$ komórek/l w dowolnym momencie.
28. Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany liczby krwinek białych (WBC) są definiowane jako $\leq 3 \times 10^9/l$ w dowolnym momencie.
29. Na podstawie raportów o działaniach niepożądanych dotyczących zespołu metabolicznego w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny.
30. U niektórych pacjentów w toku badań klinicznych obserwowano pogorszenie więcej niż jednego czynnika metabolicznego, którymi są masa ciała, stężenie glukozy we krwi oraz stężenie lipidów we krwi (patrz punkt 4.4).
31. Patrz punkt 4.6.
32. Może wystąpić podczas lub krótko po rozpoczęciu leczenia i może mu towarzyszyć niedociśnienie oraz (lub) omdlenie. Częstość jest oparta na raportach dotyczących działań niepożądanych odnoszących się do bradykardii i związanych z nią zdarzeń obserwowanych w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny.
33. Na podstawie jednego retrospektywnego nie randomizowanego badania epidemiologicznego.

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

W związku z leczeniem kwetiapiną notowano ciężkie skórne działania niepożądane (ang. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome*, SJS), toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN), wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS).

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży należy rozważyć te same działania niepożądane opisane powyżej dla pacjentów dorosłych. Poniżej przedstawiono podsumowanie działań niepożądanych, które u dzieci i młodzieży (10-17 lat) obserwowano z częściej niż u pacjentów dorosłych lub które nie zostały zidentyfikowane u osób dorosłych.

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

Częstość występowania działań niepożądanych określona jest jako: Bardzo często ($>1/10$), Często ($>1/100$ do $<1/10$), Niezbyt często ($>1/1000$ do $<1/100$), Rzadko ($>1/10000$ do $<1/1000$), Bardzo rzadko ($<1/10000$).

Klasyfikacja układów narządów	Bardzo często	Często
-------------------------------	---------------	--------

Zaburzenia endokrynologiczne	Zwiększenie stężenia prolaktyny ¹	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	Objawy pozapiramidowe ^{3, 4}	Omdlenie
Zaburzenia naczyniowe	Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi ²	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Drażliwość ³

1. Stężenie prolaktyny (pacjenci < 18 lat): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) u chłopców; 26 µg/l (>1130,428 pmol/l) u dziewcząt w jakimkolwiek czasie. U mniej niż 1% pacjentów występował wzrost stężenia prolaktyny >100 µg/l.
2. W oparciu o wzrost ponad klinicznie znaczące wartości progowe (zaczepnięte z kryteriów stosowanych przez Narodowe Instytuty Zdrowia) lub wzrost >20 mmHg dla skurczowego lub >10 mmHg dla rozkurczowego ciśnienia krwi, w dowolnym momencie w czasie trwania 2 badań klinicznych (3-6 tygodni) kontrolowanych placebo przeprowadzonych wśród dzieci i młodzieży.
3. Uwaga: częstość występowania jest zgodna z obserwowaną u pacjentów dorosłych, ale drażliwość może mieć inne implikacje kliniczne u dzieci i młodzieży niż u dorosłych.
4. Patrz punkt 5.1.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Na ogół, zgłaszane objawy podmiotowe i przedmiotowe były takie same, jak te wynikające z nasilenia znanych działań farmakologicznych substancji czynnej, to jest senność i uspokojenie, tachykardia, niedociśnienie i działanie przeciwcholinergiczne.

Przedawkowanie może prowadzić do wydłużenia odstępu QT, napadów padaczkowych, stanu padaczkowego, rabdomiolizy, depresji oddechowej, zatrzymania moczu, splątania, delirium, pobudzenia, śpiączki oraz zgonu.

U pacjentów ze współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego istnieje większe ryzyko wystąpienia bardziej nasilonych objawów przedawkowania (patrz punkt 4.4, Niedociśnienie ortostatyczne).

Leczenie przedawkowania

Nie istnieje swoista odtrutka dla kwetiapiny. W razie ciężkiego zatrucia należy uwzględnić możliwość zażycia kilku leków. Zalecane jest podjęcie intensywnej opieki medycznej, w tym udrożnienie i utrzymywanie drożności dróg oddechowych, zapewnienie odpowiedniego natlenowania i wentylacji, monitorowanie i podtrzymywanie czynności układu sercowo-naczyniowego.

W oparciu o dane literaturowe, pacjentom z objawami napadów drgawkowych i pobudzenia oraz zespołem przeciwcholinergicznym można podać 1-2 mg fizostygminy (pacjent powinien pozostawać pod stałą kontrolą EKG). Nie jest to zalecane jako leczenie standardowe z powodu potencjalnie negatywnego wpływu fizostygminy na przewodnictwo serca. Fizostygmina może być stosowana, jeśli u pacjenta nie występują zaburzenia w EKG, natomiast nie należy jej stosować w razie wystąpienia arytmii, bloku serca jakiegokolwiek stopnia lub w przypadku wydłużenia odcinka QRS.

Chociaż nie badano skuteczności zapobiegania wchłanianiu przedawkowanego leku, w ciężkich zatruciach wskazane może być płukanie żołądka przeprowadzone w miarę możliwości w ciągu godziny od przyjęcia produktu. Należy rozważyć podanie węgla aktywnego.

W razie przedawkowania kwetiapiny, odporne na leczenie niedociśnienie należy leczyć odpowiednimi środkami, takimi jak płyny podawane dożylnie i (lub) leki sympatykomimetyczne. Należy unikać adrenaliny i dopaminy, bowiem stymulacja receptorów beta może nasilić niedociśnienie w warunkach blokady receptorów alfa przez kwetiapinę.

Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą opieką i kontrolą lekarską, aż do czasu powrotu do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej aktywny metabolit obecny w osoczu ludzkim, norkwetiapina, oddziałują z receptorami wielu neuroprzebieżnikowymi. Kwetiapina i norkwetiapina wykazują powinowactwo do receptorów serotoninowych (5HT₂) i receptorów dopaminowych (D₁ i D₂) w mózgu. Uważa się, że za przeciwpsychotyczne właściwości kliniczne i małą częstość pozapiramidowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi odpowiada połączenie antagonizmu wobec receptorów 5HT₂ i D₂ oraz bardziej wybiórcze działanie na receptory 5HT₂ niż D₂. Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują zauważalnego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, lecz mają duże powinowactwo do receptorów histaminergicznych oraz α₁-adrenergicznych, umiarkowane powinowactwo do receptorów α₂-adrenergicznych Kwetiapina ma również niskie lub żadne powinowactwo do receptorów muskarynowych, podczas gdy norkwetiapina ma umiarkowane do wysokiego powinowactwo do kilku receptorów muskarynowych, co może tłumaczyć działanie przeciwcholinergiczne (muskarynowe). Hamowanie przez norkwetiapinę czynnika transportującego norepinefrynę (ang. *Norepinephrine Transporter*, NET) oraz jej częściowe oddziaływanie agonistyczne na receptory 5HT_{1A} może przyczyniać się do skuteczności terapeutycznej kwetiapiny, jako leku przeciwdepresyjnego.

Działanie farmakodynamiczne

Kwetiapina wykazuje aktywność w testach dotyczących działania przeciwpsychotycznego, np. w teście odruchu warunkowego unikania. Hamuje ona również działanie agonistów dopaminy, co można ocenić zarówno behawioralnie, jak i elektrofizjologicznie, oraz zwiększa stężenie metabolitów dopaminy, co jest neurochemicznym wskaźnikiem blokady receptorów D₂.

W badaniach przedklinicznych, w których oceniano ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych (EPS) wynika, że kwetiapina różni się od standardowych leków przeciwpsychotycznych i ma atypowe właściwości. Podczas przewlekłego stosowania kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów dopaminowych D₂. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie kataleptyczne po dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D₂. Podczas przewlekłego stosowania, kwetiapina wykazuje wybiórcze działanie na układ limbiczny, blokując depolaryzację szlaku mezo limbicznego, a nie wpływając na zawierające dopaminę neurony układu nigrostriatalnego. Kwetiapina po krótkotrwałym i przewlekłym stosowaniu wywołuje nieznaczne objawy dystonii u uciążliwionych na haloperydol lub nieotrzymujących wcześniej leków neuroleptycznych małą z rodzaju *Cebus* (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia

W trzech kontrolowanych placebo badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze schizofrenią, w których podawano różne dawki kwetiapiny, nie zaobserwowano żadnych różnic pomiędzy grupami otrzymującymi kwetiapinę a grupami placebo w częstości występowania EPS lub jednoczesnego stosowania leków przeciwcholinergicznymi. W badaniu z kontrolą placebo oceniającym stałe dawki kwetiapiny w zakresie 75 do 750 mg na dobę, nie wykazało różnicy pomiędzy kwetiapiną i placebo pod względem częstości wywoływania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków przeciwcholinergicznymi. W długoterminowych badaniach klinicznych z zastosowaniem ślepej próby nie weryfikowano skuteczności kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu w zapobieganiu nawrotom schizofrenii. W badaniach prowadzonych metodą otwartą, obejmujących pacjentów ze schizofrenią, kwetiapina była skuteczna w utrzymywaniu poprawy klinicznej u pacjentów, którzy wykazali wstępną odpowiedź na leczenie, co sugeruje długoterminową skuteczność.

Choroba afektywna dwubiegunowa

W czterech badaniach kontrolowanych placebo oceniających kwetiapinę w dawkach do 800 mg na dobę w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów manii. (w dwóch badaniach stosowano monoterapię, a w dwóch leczenie skojarzone ze związkami litu lub sodu walproinianem), nie zaobserwowano żadnych różnic w występowaniu EPS ani konieczności jednoczesnego stosowania leków przeciwcholinergicznymi pomiędzy grupami otrzymującymi kwetiapinę a grupami placebo.

W dwóch badaniach oceniających monoterapię kwetiapiną w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów manii wykazano przewagę kwetiapiny wobec placebo w zakresie zmniejszenia objawów manii po 3 i 12 tygodniach leczenia. Nie ma dostępnych danych z długoterminowych badań wykazujących skuteczność kwetiapiny w profilaktyce występowania kolejnych epizodów manii lub depresji. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny w połączeniu z walproinianem sodu lub solami litu w leczeniu ostrych, umiarkowanych do ciężkich, epizodów manii przez 3 i 6 tygodni są ograniczone, jednakże leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. W jednym z badań stwierdzono działanie addytywne po 3 tygodniach leczenia skojarzonego. W drugim badaniu nie wykazano działania addytywne po 6 tygodniach leczenia. Średnia mediana dawki kwetiapiny w ostatnim tygodniu u pacjentów reagujących na leczenie wynosiła około 600 mg na dobę. Około 85% pacjentów reagujących na leczenie przyjmowało dawkę w zakresie od 400 do 800 mg na dobę.

W 4 ośmiotygodniowych badaniach klinicznych, z udziałem pacjentów z epizodami depresji o nasileniu

umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I lub II, leczenie kwetiapiną w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg była znacząco skuteczniejsza niż placebo w zakresie istotnych punktów końcowych: średniej poprawy w odpowiedzi na leczenie (zdefiniowanej jako przynajmniej 50% poprawa całkowitego wyniku w skali MADRS (ang. *Montgomery-Åsberg Depression Scale*, MADRS) w porównaniu do wartości wyjściowych). Nie stwierdzono różnicy w wielkości odpowiedzi pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących kwetiapinę postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg.

W fazie kontynuacji obu badań wykazano, że długotrwałe leczenie pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na stosowanie kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg było skuteczniejsze w porównaniu z placebo w odniesieniu do objawów depresji, ale nie w odniesieniu do objawów maniakalnych.

W dwóch badaniach klinicznych oceniających kwetiapinę w połączeniu z lekami stabilizującymi nastrój w zapobieganiu nawrotom u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, połączenie z kwetiapiną wykazało większą skuteczność niż leki stabilizujące nastrój stosowane w monoterapii w wydłużaniu czasu do nawrotu zmienionego nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego). Kwetiapinę podawano w dawce od 400 mg do 800 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych w połączeniu z solami litu lub walproinianem.

W trwającym 6 tygodni randomizowanym badaniu z zastosowaniem litu i kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu oraz placebo i kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych pacjentów z ostrą manią wykazano, że różnica w średniej zmianie w odniesieniu do wartości wyjściowej w skali Younga (ang. *Young Mania Rating Scale*, YMRS) między pacjentami otrzymującymi dodatkowo lit a otrzymującymi dodatkowo placebo wyniosła 2,8 punktów, a różnica w odsetku odpowiedzi na leczenie (określonej jako 50% poprawy w skali YMRS wobec wartości początkowych) wyniosła 11% (79% w grupie otrzymującej kwetiapinę i lit wobec 68% w grupie otrzymującej kwetiapinę i placebo).

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

W badaniach klinicznych wykazano, że kwetiapina podawana dwa razy na dobę jest skuteczna w leczeniu schizofrenii i manii, chociaż okres półtrwania kwetiapiny wynosi około 7 godzin. Jest to dodatkowo poparte przez dane z badania z zastosowaniem obrazowania metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. *Positron Emission Tomography*, PET), które wykazało, że wiązanie kwetiapiny z receptorami 5HT₂ i D₂ utrzymuje się do 12 godzin. Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa dawki przekraczającej 800 mg na dobę.

Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej, łączna częstość objawów pozapiramidowych była podobna do tej w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% w grupie stosującej kwetiapinę i 8,0% w grupie placebo; epizody manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej: 11,2% w grupie stosującej kwetiapinę i 11,4% w grupie placebo). W krótkotrwałych badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzanych wśród pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi i epizodami depresyjnymi w

przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, większy odsetek objawów pozapiramidowych obserwowano u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo.

W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, u pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, łączna częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do 3,8% w grupie z placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących monoterapii w ciężkich zaburzeniach depresyjnych łączna częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% w grupie stosującej kwetiapinę XR i 3,2% w grupie placebo. W krótkotrwałym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, oceniającym monoterapię u pacjentów w podeszłym wieku z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, łączna częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej kwetiapinę XR i 2,3% w grupie z placebo. Zarówno w przypadku epizodów depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, jak i ciężkich zaburzeń depresyjnych, częstość pojedynczych działań niepożądanych (np. akatyzi, zaburzeń pozapiramidowych, drżeń, dyskinezy, dystonii, niepokoju, mimowolnych skurczów mięśni, nadaktywności psychoruchowej i sztywności mięśni) nie przekroczyła 4% w żadnej z badanych grup.

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

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu z podawaniem soli litu i kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu versus placebo i kwetiapiny u dorosłych pacjentów z ostrą manią wskazano, że połączenie kwetiapiny z litem powoduje więcej zdarzeń niepożądanych (63% wobec 48% w przypadku stosowania kwetiapiny w połączeniu z placebo). Wyniki bezpieczeństwa wykazały większą częstość występowania objawów pozapiramidowych: u 16,8% pacjentów w grupie stosującej w skojarzeniu lit i 6,6% w grupie stosującej w skojarzeniu placebo, z których większość to były drżenia, obserwowane u 15,6% w grupie z podawaniem litu w terapii skojarzonej i 4,9% w grupie z podawaniem placebo w terapii skojarzonej. Częstość występowania senności była większa w grupie stosującej kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu w terapii skojarzonej z litem (12,7%) w porównaniu do grupy stosującej kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z placebo (5,5%). Ponadto, większy odsetek w grupie pacjentów leczonych solami litu w skojarzeniu (8,0%) miał na koniec leczenia przyrost masy ciała ($\geq 7\%$), w porównaniu do grupy pacjentów stosujących w skojarzeniu placebo (4,7%). Badania kliniczne dotyczące długoterminowego zapobiegania nawrotom choroby miały okres otwarty (trwający od 4 do 36 tygodni), podczas którego pacjenci byli leczeni kwetiapiną, po czym w sposób randomizowany u części pacjentów odstawiano kwetiapinę i stosowano placebo. U pacjentów stosujących kwetiapinę średnie zwiększenie masy ciała w okresie otwartym wynosiło 2,56 kg a w 48 tygodniu okresu randomizacji średnie zwiększenie masy ciała wynosiło 3,22 kg w porównaniu z wartością wyjściową z okresu otwartego. Dla pacjentów zrandomizowanych do stosowania placebo, średnie zwiększenie masy ciała w okresie otwartym wynosiło 2,39 kg a w 48 tygodniu okresu randomizowanego wynosiło 0,89 kg w porównaniu z wartością wyjściową z okresu otwartego.

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

We wszystkich krótkoterminowych kontrolowanych placebo badaniach, w których stosowano

monoterapię kwetiapiną, u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, częstość występowania co najmniej jeden raz liczby neutrofilów $<1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 1,9% u pacjentów leczonych kwetiapiną wobec 1,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania zmiany liczby neutrofilów do wartości $>0,5- <1,0 \times 10^9/l$ była taka sama (0,2%) u pacjentów leczonych kwetiapiną i u pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych kwetiapiny (kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą otwartą w porównaniu z czynnym lekiem porównawczym) u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, u pacjentów leczonych kwetiapiną częstość występowania co najmniej jeden raz liczby neutrofilów $<1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 2,9%, a częstość występowania wartości $>0,5- <1,0 \times 10^9/l$ wynosiła 0,21%.

Leczenie kwetiapiną było związane z zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy. Częstość występowania zmiany stężenia TSH wynosiła 3,2% dla kwetiapiny wobec 2,7% dla placebo. Jednocześnie potencjalnie klinicznie znaczące zmiany stężenia zarówno T3 lub T4 jak i TSH w tych badaniach występowały rzadko, a obserwowane zmiany stężeń hormonów tarczycy nie były związane z kliniczną, objawową niedoczynnością tarczycy.

Zmniejszenie stężenia całkowitej i wolnej T4 osiągnęło maksimum w ciągu pierwszych sześciu tygodni leczenia kwetiapiną, bez dalszego obniżenia podczas długoterminowego leczenia. W około 2/3 przypadków po przerwaniu leczenia kwetiapiną stężenie całkowitej i wolnej T4 powracało do normy, niezależnie od czasu trwania leczenia.

Zaćma/zmętnienie soczewki

W badaniu klinicznym z oceną możliwości tworzenia się zaćmy u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi stosujących kwetiapinę (200–800 mg na dobę) w porównaniu do rysperydonu (2–8 mg na dobę) odsetek pacjentów ze zwiększeniem stopnia zmętnienia soczewki nie był większy w grupie przyjmującej kwetiapinę (4%) niż w grupie stosującej rysperydon (10%), gdy lek stosowano przez co najmniej 21 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny w leczeniu zaburzeń maniakalnych badane były w 3-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo (n=284 pacjentów z USA w wieku 10-17 lat). U około 45% tej populacji dodatkowo rozpoznano ADHD (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD). Ponadto przeprowadzono 6-tygodniowe badanie kontrolowane placebo dotyczące leczenia schizofrenii (n=222 pacjentów, w wieku 13-17 lat). Z obydwu badań wykluczono pacjentów z brakiem odpowiedzi na kwetiapinę. Stosowanie kwetiapiny rozpoczynano od 50 mg na dobę, w drugim dniu dawkę zwiększano do 100 mg na dobę; następnie dawka była zwiększana do dawki docelowej (zaburzenia maniakalne – 400-600 mg na dobę; schizofrenia – 400-800 mg na dobę) o 100 mg dziennie podawanych 2 lub 3 razy na dobę.

W badaniu nad leczeniem manii różnica średniej zmiany LS wskaźnika całkowitego YMRS (ang. *Young Mania Rating Scale*, YMRS) od wartości początkowej (grupa otrzymująca substancję czynną minus grupa otrzymująca 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. Odsetek odpowiedzi (poprawa według skali YMRS $\geq 50\%$) wynosił 64% w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 400 mg na dobę, 58% w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 600 mg na dobę i 37% w grupie placebo.

W badaniu dotyczącym leczenia schizofrenii różnica średniej zmiany LS ogólnego wyniku w skali PANSS (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS) od wartości początkowej (grupa otrzymująca substancję czynną minus grupa otrzymująca placebo) wynosiła -8,16 po zastosowaniu kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę oraz -9,29 po zastosowaniu 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 zaburzeniach maniakalnych jak i

schizofrenii stosowanie wyższych dawek skutkowało liczbowo mniejszym odsetkiem odpowiedzi.

W trzecim krótkoterminowym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z zastosowaniem monoterapii produktem kwetiapiną XR u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, skuteczność leczenia nie została wykazana.

Brak dostępnych danych dotyczących podtrzymania działania lub zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

Bezpieczeństwo kliniczne

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

Bezpieczeństwo stosowania długoterminowego

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskano w trwającym 26 tygodni otwartym badaniu, stanowiącym przedłużoną fazę badań klinicznych (n=380 pacjentów), w których kwetiapina podawana była w różnych dawkach w zakresie od 400 do 800 mg na dobę. U dzieci i młodzieży stwierdzano wysokie ciśnienie tętnicze, a zwiększony apetyt, objawy pozapiramidowe i wzrost stężenia prolaktyny obserwowano częściej u dzieci i młodzieży niż u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Jeżeli chodzi o przyrost masy ciała, to po uwzględnieniu prawidłowego wzrostu w dłuższym czasie, jako miarę klinicznie istotnej zmiany przyjęto zwiększenie wskaźnika masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI) o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego od wartości wyjściowej; kryterium to spełniło 18,3% pacjentów, którzy byli leczeni kwetiapiną przez co najmniej 26 tygodni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana i w znacznym stopniu metabolizowana. Jednoczesne podanie z posiłkiem nie ma znaczącego wpływu na biodostępność kwetiapiny. Stężenie molowe czynnego metabolitu norkwetiapiny w stanie równowagi wynosi 35% stężenia kwetiapiny. W zakresie dopuszczonych dawek farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa.

Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

Metabolizm

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny mniej niż 5% związku macierzystego jest wydalane z moczem i kałem w postaci

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

Około 73% dawki znaczonej radioizotopem jest wydalane z moczem, a 21% ze kałem. Ustalono, że kwetiapina i poszczególne metabolity (w tym norkwetiapina) są słabymi inhibitorami aktywności *in vitro* ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Zahamowanie *in vitro* cytochromu CYP obserwowane było jedynie w stężeniach około 5 do 50 razy większych niż obserwowane u ludzi w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na dobę. W oparciu o wyniki badań *in vitro* można zakładać, że mało prawdopodobne jest, aby jednoczesne stosowanie kwetiapiny z innymi lekami powodowało klinicznie istotne zahamowanie metabolizmu innego leku za pośrednictwem cytochromu P450. Z badań przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że kwetiapina może pobudzać enzymy cytochromu P450. Jednak w specyficznym badaniu interakcji u pacjentów z zaburzeniami psychiatrycznymi nie obserwowano zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

Wydalanie

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i norkwetiapiny wynosi odpowiednio około 7 i 12 godzin. Średnia wartość molowa wolnej frakcji kwetiapiny i aktywnego metabolitu norkwetiapiny w osoczu wynosi <5% ilości wydalanej w moczu.

Szczególne grupy pacjentów

Płeć

Kinetyka kwetiapiny u mężczyzn i kobiet jest taka sama.

Pacjenci w podeszłym wieku

Średni klirens kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku jest mniejszy od 30 do 50% w porównaniu z obserwowanym u osób dorosłych w wieku od 18 do 65 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m²), jednak indywidualne wartości klirensu mieściły się w zakresie właściwym dla pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby (stabilna marskość poalkoholowa). Ponieważ kwetiapina jest metabolizowana głównie w wątrobie, u osób z zaburzeniami czynności wątroby spodziewane jest zwiększone stężenie w osoczu. W tej grupie pacjentów może być konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne uzyskano u 9 dzieci w wieku od 10 do 12 lat oraz u 12 młodych osób, którzy byli w stanie równowagi podczas leczenia kwetiapiną w dawce 400 mg dwa razy na dobę. W stanie stacjonarnym znormalizowane dla dawki stężenie w osoczu związku macierzystego, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (10-17 lat) było zbliżone do obserwowanego u pacjentów dorosłych, choć C_{max} u dzieci znajdował się w górnym zakresie stwierdzanego u dorosłych. AUC i C_{max} aktywnego metabolitu, norkwetiapiny, były wyższe niż u dorosłych i wynosiły odpowiednio około 62% i 49% u dzieci (10-12 lat) i odpowiednio około 28% i 14% u młodzieży (13-17 lat).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W serii przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro* badań nie obserwowano działania genotoksycznego. U

zwierząt laboratoryjnych przy poziomie ekspozycji mającym znaczenie kliniczne obserwowano niższe zaburzenia, które dotychczas nie zostały potwierdzone w długotrwałych badaniach:

U szczurów obserwowano odkładanie się barwnika w tarczycy; u małp *Cynomolgus* hipertrofię komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego, zmniejszenie stężenia T3 w osoczu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby białych i czerwonych krwinek; u psów zmętnienie soczewki i aćmę. (Informacje dotyczące zaćmy/zmętnienia soczewek, patrz punkt 5.1).

W badaniu toksycznego oddziaływania na zarodek i płód u królików, u płodów obserwowano zwiększoną częstość występowania przykurczu łąp przednich i tylnych. Efekt ten występował w obecności wyraźnego oddziaływania leku na organizm matczynej, przejawiającego się zmniejszonym przyrostem masy ciała samicy ciężarnej. Te działania były wyraźnie widoczne dla poziomu ekspozycji samicy podobnego lub nieco większego niż występujący u ludzi przy stosowaniu maksymalnej dawki terapeutycznej. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi nie jest znane.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Hypromeloza

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Magnezu stearynian

Celuloza mikrokrystaliczna

Talk

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka:

25 mg:

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

Żółcień pomarańczowa lak (E 110)

100 mg:

Żelaza tlenek żółty (E 172)
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400

150 mg:

Żelaza tlenek żółty (E 172)
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Hydroksypropyloceluloza
Talk

200 & 300 mg:

Hydroksypropyloceluloza
Hypromeloza
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium w tekturowym pudełku. Wielkości opakowań:

25 mg:

10, 30, 100

100 mg:

30, 60, 90, 100

150 mg:

30, 60, 90, 100

200 mg:

30, 60, 90, 100

300 mg:

30, 60, 90, 100

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fairmed Healthcare GmbH
Dorotheenstraße 48
22301 Hamburg
Niemcy
pv@fair-med.com

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Quetiapine Fair-Med, 25 mg, tabletki powlekane: 20407

Quetiapine Fair-Med, 100 mg, tabletki powlekane: 20408

Quetiapine Fair-Med, 150 mg, tabletki powlekane: 20409

Quetiapine Fair-Med, 200 mg, tabletki powlekane: 20410

Quetiapine Fair-Med, 300 mg, tabletki powlekane: 20411

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lipiec 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 marzec 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO