

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ApoTiapina, 25 mg, tabletki powlekane
ApoTiapina, 100 mg, tabletki powlekane
ApoTiapina, 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana 25 mg zawiera 25 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Każda tabletki powlekana 100 mg zawiera 100 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Każda tabletki powlekana 200 mg zawiera 200 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna i żółcień pomarańczowa (E110).

Każda tabletki powlekana 25 mg zawiera 7,00 mg laktozy jednowodnej i 0,003 mg żółcieni pomarańczowej (E110).

Każda tabletki powlekana 100 mg zawiera 28,00 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana 200 mg zawiera 56,00 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

ApoTiapina, 25 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane koloru brzoskwiniowego o średnicy ok. 5,7 mm.

ApoTiapina, 100 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe, żółte tabletki powlekane z zaznaczoną linią podziału po jednej stronie, o średnicy ok. 9,1 mm.

ApoTiapina, 200 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe, białe tabletki powlekane z zaznaczoną linią podziału po jednej stronie, o średnicy ok. 12,1 mm.

Tabletki powlekane 100 mg i 200 mg można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

ApoTiapina jest wskazana do stosowania:

- w leczeniu schizofrenii,
- w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, w tym:
 - epizodów maniakalnych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej,
 - dużych epizodów depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej,
 - w zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych lub epizodów depresji u pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dla każdego wskazania obowiązuje inny schemat dawkowania. Należy upewnić się, że pacjent otrzymał dokładne informacje dotyczące odpowiedniego dawkowania w przypadku jego choroby.

Produkt leczniczy ApoTiapina można stosować z posiłkiem lub bez posiłku.

Dorośli

Leczenie schizofrenii

W leczeniu schizofrenii produkt leczniczy ApoTiapina należy stosować dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową w pierwszych czterech dniach leczenia wynosi: 50 mg (1. dzień), 100 mg (2. dzień), 200 mg (3. dzień) i 300 mg (4. dzień). Począwszy od 4. dnia, dawkę należy stopniowo zwiększać do dawki skutecznej, wynoszącej zazwyczaj od 300 mg do 450 mg na dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i indywidualnej tolerancji pacjenta, dawkę można dostosować w zakresie od 150 mg do 750 mg na dobę.

Leczenie epizodów maniakalnych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej

W leczeniu epizodów maniakalnych towarzyszących chorobie dwubiegunowej produkt leczniczy ApoTiapina należy stosować dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową w pierwszych czterech dniach leczenia wynosi: 100 mg (1. dzień), 200 mg (2. dzień), 300 mg (3. dzień) i 400 mg (4. dzień). Następnie dawkę można zwiększać, nie więcej niż o 200 mg na dobę, do dawki 800 mg na dobę, podanej 6. dnia.

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

Leczenie ciężkich epizodów depresyjnych w chorobie dwubiegunowej

Kwetiapinę należy stosować raz na dobę, przed snem. Całkowita dawka dobową w pierwszych czterech dniach leczenia wynosi: 50 mg (1. dzień), 100 mg (2. dzień), 200 mg (3. dzień) i 300 mg (4. dzień). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie wykazano dodatkowych korzyści związanych ze stosowaniem dawki dobowej 600 mg w porównaniu z dawką 300 mg (patrz punkt 5.1). Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyści ze stosowania dawki dobowej 600 mg. Dawki większe niż 300 mg na dobę powinny być zalecane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu choroby dwubiegunowej. W badaniach klinicznych wykazano, że w indywidualnych przypadkach, w zależności od tolerancji pacjenta na produkt leczniczy, można rozważyć zmniejszenie dawki dobowej do minimum 200 mg.

Zapobieganie nawrotom w chorobie dwubiegunowej

Pacjenci, u których wystąpiła reakcja na kwetiapinę stosowaną w leczeniu ostrej fazy choroby dwubiegunowej, powinni kontynuować stosowanie produktu leczniczego w tej samej dawce w zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych, mieszanych lub depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej. Dawkę można modyfikować w zakresie od 300 mg do 800 mg, podawanych dwa razy na dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej i indywidualnej tolerancji pacjenta. Ważne, aby w leczeniu podtrzymującym stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Podobnie jak inne produkty przeciwpsychotyczne, kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie leczenia. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i indywidualnej tolerancji pacjenta, konieczne może być wolniejsze zwiększanie dawki i mniejsza dobową dawką terapeutyczną, niż stosowana u młodszych pacjentów. U

pacjentów w podeszłym wieku średni klirens osoczowy kwetiapiny był zmniejszony o 30 do 50% w porównaniu do pacjentów młodszych.

Nie oceniono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów powyżej 65 lat z epizodami depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania kwetiapiny u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat ze względu na brak danych przemawiających za stosowaniem w tej grupie wiekowej. Dostępne dane z badań klinicznych kontrolowanych placebo przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 oraz 5.2.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Kwetiapina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie, dlatego należy ją ostrożnie stosować u pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie dawkowania. U pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami czynności wątroby należy rozpoczynać leczenie od 25 mg na dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i indywidualnej tolerancji pacjenta, dawkę należy zwiększać codziennie o 25 mg do 50 mg na dobę, aż do dawki skutecznej.

4.3 Przeciwwskazania

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

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z inhibitorami CYP 3A4 cytochromu P450, takimi jak inhibitory proteazy HIV, produkty przeciwgrzybicze z grupy pochodnych azolu, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon. (Patrz także punkt 4.5.)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kwetiapina jest stosowana w różnych wskazaniach, dlatego profil bezpieczeństwa powinien być określony w oparciu o indywidualne rozpoznanie u danego pacjenta i zastosowaną dawkę.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania kwetiapiny u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat ze względu na brak danych potwierdzających stosowanie w tej grupie wiekowej. W badaniach klinicznych kwetiapiny wykazano, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa określonego u dorosłych (patrz punkt 4.8), u dzieci i młodzieży częściej niż u dorosłych występowały niektóre działania niepożądane (zwiększone łaknienie, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy, wymioty, nieżyt nosa i omdlenie) lub mogą mieć różne konsekwencje u dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe i drażliwość) oraz zaobserwowano jedno działanie niepożądane nie występujące wcześniej w badaniach u dorosłych (zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi). U dzieci i młodzieży odnotowano także zmiany w wynikach badań czynności gruczołu tarczowego.

Ponadto, nie prowadzono badań powyżej 26 tygodni dotyczących długotrwałego wpływu leczenia kwetiapiną na wzrost i rozwój. Brak danych dotyczących wpływu długotrwałego stosowania na rozwój poznawczy i zachowawczy pacjenta.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży, stosowanie kwetiapiny wiązało się ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych (EPS) u pacjentów ze schizofrenią, manią dwubiegunową i chorobą afektywną dwubiegunową w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (patrz punkt 4.8).

Samobójstwa, 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 jej wystąpienia. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw zwiększa się we wczesnej fazie poprawy klinicznej.

Ponadto, lekarz powinien rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym odstawieniu produktu leczniczego, biorąc pod uwagę znane czynniki ryzyka związane z leczoną chorobą.

Inne zaburzenia psychiczne, w których zalecana jest kwetiapina, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto, zaburzenia te mogą współistnieć z dużymi epizodami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów z dużymi epizodami depresyjnymi leczonych kwetiapiną, należy zachować te same środki ostrożności, jak u pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi.

Wykazano, że u pacjentów, u których występowały w wywiadzie zdarzenia związane z próbami samobójczymi lub myśli samobójcze przed rozpoczęciem leczenia, występuje nasilone ryzyko zamiarów lub prób samobójczych, a pacjenci ci podczas leczenia powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską. Wyniki metaanalizy klinicznych badań kontrolowanych z placebo, dotyczących stosowania leków przeciwdepresyjnych u dorosłych z zaburzeniami psychicznymi, wykazały nasilone ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat stosujących leki przeciwdepresyjne, w porównaniu do otrzymujących placebo.

Podczas leczenia, szczególnie na początku i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, zwłaszcza z grupy zwiększonego ryzyka. Pacjentów (i ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności obserwacji pod kątem wystąpienia pogorszenia stanu klinicznego, pojawienia się zachowań lub myśli samobójczych oraz niecodziennych zmian w zachowaniu.

W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów z ciężką depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej odnotowano nasilone ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych pacjentów poniżej 25 lat, którzy byli leczeni kwetiapiną, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 3,0% vs 0%). W populacyjnym badaniu retrospektywnym, oceniającym stosowanie kwetiapiny w leczeniu pacjentów z ciężką depresją wykazano zwiększone ryzyko samookaleczenia i prób samobójczych u pacjentów w wieku od 25 do 64 lat, u których w wywiadzie nie występowały zdarzenia związane z samookaleczeniami podczas stosowania kwetiapiny z innymi lekami przeciwdepresyjnymi.

Ryzyko zaburzeń metabolicznych

Uwzględniając obserwowane w badaniach klinicznych ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmian masy ciała, stężenia glukozy we krwi (patrz hiperglikemia) oraz lipidów, w okresie rozpoczynania leczenia powinny być oceniane parametry metaboliczne pacjentów, a podczas leczenia powinny być regularnie wykonywane badania kontrolne dotyczące ewentualnych zmian tych parametrów. Należy wtedy postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną (patrz również punkt 4.8).

Objawy pozapiramidowe

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów leczonych z powodu dużych epizodów depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej po zastosowaniu kwetiapiny obserwowano zwiększoną częstość występowania objawów pozapiramidowych (ang. *Extrapyrasidal Syndrome* EPS) w porównaniu z placebo (patrz punkty 4.8 oraz 5.1).

Ze stosowaniem kwetiapiny związane było występowanie akatyzi, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub trudnym do zniesienia niepokojem ruchowym i potrzebą bycia w ciągłym ruchu, czemu często towarzyszyła niemożność siedzenia lub stania w bezruchu. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego zaburzenia jest największe w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których pojawią się takie objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Dyskinezy późne

W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych dyskinez późnych należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie kwetiapiny. Objawy dyskinez późnych mogą się nasilić lub nawet wystąpić nawet po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Senność i zawroty głowy

Podczas leczenia kwetiapiną może wystąpić senność i inne objawy, takie jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych u pacjentów z epizodami depresji w chorobie dwubiegunowej objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych 3 dni leczenia i miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt lekarskich przez co najmniej 2 pierwsze tygodnie od wystąpienia senności lub do czasu poprawy; konieczne może być rozważenie przerwania leczenia.

Niedociśnienie ortostatyczne

Leczeniu kwetiapiną towarzyszy występowanie niedociśnienia ortostatycznego oraz wynikające z niego zawroty głowy (patrz punkt 4.8), które - podobnie jak senność - występują zwykle w początkowym okresie zwiększania dawki. Może to zwiększać częstość urazów (upadki), szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności do czasu poznania potencjalnego wpływu tego produktu.

Kwetiapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu lub innymi stanami predysponującymi do niskiego ciśnienia tętniczego. Jeśli wystąpi niedociśnienie ortostatyczne, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub powolne jej zwiększanie, szczególnie u pacjentów ze współistniejącą chorobą układu krążenia.

Zespół bezdechu sennego

U pacjentów stosujących kwetiapinę raportowano występowanie zespołu bezdechu sennego. Należy zachować ostrożność stosując kwetiapinę u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy i u których zdiagnozowano w wywiadzie lub są oni w grupie ryzyka wystąpienia zespołu bezdechu sennego, tj. mają nadwagę/są otyli lub płci męskiej.

Napady drgawkowe

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie stwierdzono różnic częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Brak danych dotyczących napadów drgawkowych u pacjentów z zaburzeniami drgawkowymi w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego wiąże się ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym również kwetiapiny (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne to: hipertermia, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W przypadku ich wystąpienia należy przerwać stosowanie kwetiapiny i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia i agranulocytoza

W badaniach klinicznych kwetiapiny zgłaszano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Nie obserwowano wyraźnego związku między występowaniem neutropenii, a dawką. W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, w niektórych przypadkach w praktyce

klinicznej odnotowano zgony. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka są: mała liczba leukocytów przed rozpoczęciem leczenia oraz stwierdzona w wywiadzie neutropenia wywołana przez leki. Jednakże, w niektórych przypadkach neutropenia wystąpiła u pacjentów, u których nie występowały wcześniejsze czynniki ryzyka. Należy przerwać leczenie kwetiapiną, jeśli liczba neutrofilów wynosi $<1,0 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażeń i monitorować liczbę neutrofilów (do czasu jej zwiększenia do $>1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1). Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia neutropenii u pacjentów z zakażeniem lub gorączką, szczególnie, gdy brak oczywistych czynników predysponujących; w takich przypadkach należy stosować odpowiednie postępowanie, zależne od stanu klinicznego pacjenta. Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie wystąpienia objawów przedmiotowych/podmiotowych mogących świadczyć o wystąpieniu agranulocytozy lub zakażenia (tj. gorączki, osłabienia, senności lub bólu gardła) w dowolnym czasie podczas leczenia kwetiapiną. U takich pacjentów należy natychmiast sprawdzić liczbę krwinek białych (WBC) oraz bezwzględną liczbę leukocytów obojętnochłonnych (ANC) szczególnie, gdy nie ma czynników predysponujących.

Działanie antycholinergiczne (muskarynowe)

Norkwetiapina, czynny metabolit kwetiapiny ma umiarkowane do silnego powinowactwo do różnych podtypów receptorów muskarynowych. Skutkuje to działaniami niepożądanymi produktu odzwierciedlającymi jego działanie antycholinergiczne, kiedy kwetiapina jest stosowana w zalecanych dawkach, kiedy jest stosowana jednocześnie z innymi lekami antycholinergicznymi i w przypadku przedawkowania. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki o działaniu antycholinergicznym (muskarynowym). Kwetiapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów, u których zdiagnozowano w przeszłości lub obecnie zatrzymanie moczu z klinicznie istotnym przerostem gruczołu krokowego, u pacjentów z niedrożnością jelit lub podobnymi schorzeniami, zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub jaskrą z wąskim kątem przesączania. (Patrz punkty 4.5, 4.8, 5.1 i 4.9).

Interakcje

Patrz punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i silnych produktów leczniczych indukujących enzymy wątrobowe, takich jak karbamazepina lub fenytoina, znacznie zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną. U pacjentów stosujących produkt leczniczy zwiększający aktywność enzymów wątrobowych leczenie kwetiapiną można rozpocząć jedynie w przypadku, gdy lekarz uzna, że korzyści wynikające z jej zastosowania przewyższają ryzyko związane z odstawieniem produktu indukującego enzymy wątrobowe. Ważne, aby wszelkie zmiany dotyczące leczenia produktem indukującym enzymy wątrobowe przeprowadzać stopniowo i, jeśli to konieczne, zastąpić go produktem leczniczym pozbawionym właściwości induktora enzymatycznego (np. walproinian sodu).

Masa ciała

Informowano o zwiększeniu masy ciała u pacjentów leczonych kwetiapiną. Należy kontrolować masę ciała i postępować zgodnie ze wskazówkami klinicznymi i wytycznymi dotyczącymi stosowania produktów przeciwpsychotycznych (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Hiperglikemia

U pacjentów leczonych kwetiapiną rzadko opisywano przypadki hiperglikemii, rozwinięcia się lub zaostrzenia istniejącej wcześniej cukrzycy, której czasem towarzyszyła kwasica ketonowa lub śpiączka, ze zgonami włącznie (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach poprzedzało je zwiększenie masy ciała, które może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia cukrzycy. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego pacjentów zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania produktów przeciwpsychotycznych. Pacjentów leczonych jakimkolwiek produktem przeciwpsychotycznym, w tym także kwetiapiną, należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperglikemii (takich jak nadmierne pragnienie i łaknienie, wielomocz i osłabienie). Zaleca się regularnie monitorowanie pacjentów z

cukrzycą lub czynnikami ryzyka cukrzycy aby kontrolować zmiany stężenia glukozy we krwi. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

Lipidy

W badaniach klinicznych kwetiapiny odnotowano zwiększenie stężenia triglicerydów, frakcji LDL cholesterolu i cholesterolu całkowitego oraz zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu (patrz punkt 4.8). W przypadku zmiany profilu lipidowego, należy postępować zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych i podczas stosowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie wykazano trwałego całkowitego wydłużenia odstępu QT związanego ze stosowaniem kwetiapiny. W badaniach po wprowadzeniu leku do obrotu, po zastosowaniu terapeutycznych dawek kwetiapiny zgłaszano wydłużenie odstępu QT po dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) i po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie, jak w przypadku innych produktów przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, stosując kwetiapinę u pacjentów z chorobą układu krążenia lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Zachowanie ostrożności jest również konieczne, gdy kwetiapinę stosuje się jednocześnie z innymi produktami wydłużającymi odstęp QT oraz z neuroleptykami, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

Kardiomiopatia i zapalenie mięśnia sercowego

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki kardiomiopatii i zapalenia mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8). U pacjentów, u których podejrzewa się kardiomiopatię lub zapalenie mięśnia sercowego należy rozważyć przerwanie leczenia kwetiapiną.

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR)

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR) obejmujące zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (TEN) oraz reakcję polekową z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) były zgłaszane bardzo rzadko podczas leczenia kwetiapiną. Ciężkie skórne działania niepożądane często występują jako kombinacja następujących objawów: rozległa wysypka skórna lub złuszczone zapalenie skóry, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych i możliwa eozynofilia. W przypadku wystąpienia oznak i symptomów ciężkich skórnych reakcji niepożądanych należy natychmiast przerwać stosowanie kwetiapiny i rozważyć alternatywne leczenie.

Odstawienie

Po nagłym przerwaniu stosowania kwetiapiny opisywano ciężkie objawy odstawienia, takie jak bezsenność, nudności, ból głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Wskazane jest stopniowe odstawianie produktu przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem

Produkt leczniczy ApoTiapina nie jest dopuszczony do leczenia pacjentów z psychozą w przebiegu otępienia.

W randomizowanych, kontrolowanych badaniach z placebo, przeprowadzonych u pacjentów z demencją, leczonych niektórymi nietypowymi produktami przeciwpsychotycznymi, odnotowano ok. 3-krotne zwiększenie ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z krążeniem mózgowym. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększenia ryzyka w przypadku stosowania innych produktów przeciwpsychotycznych lub innych grup pacjentów. ApoTiapina należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

W metaanalizie dotyczącej nietypowych produktów przeciwpsychotycznych stwierdzono, że u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem ryzyko zgonu jest większe niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Jednak w dwóch 10-tygodniowych kontrolowanych

badaniach z placebo dotyczących kwetiapiny, przeprowadzonych w tej samej populacji pacjentów (n = 710; średnia wieku: 83 lata; przedział: 56-99 lat), częstość zgonów w grupie pacjentów leczonych kwetiapiną wynosiła 5,5% w porównaniu z 3,2% w grupie otrzymującej placebo. Śmierć pacjentów biorących udział w tych badaniach następowała z różnych przyczyn, zgodnie z przewidywaniami dla tej populacji.

Pacjenci w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona (PD)/parkinsonizm

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

Dysfagia

Po zastosowaniu kwetiapiny zgłaszano przypadki dysfagii (patrz punkt 4.8). Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc.

Zaparcia i niedrożność jelit

Zaparcie jest czynnikiem ryzyka dla niedrożności jelit. Raportowano występowanie zapań i niedrożności jelit podczas leczenia kwetiapiną (patrz punkt 4.8). Zgłaszano przypadki kończące się zgonem pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia niedrożności jelit, w tym pacjentów przyjmujących równocześnie wiele leków zmniejszających ruchliwość jelit i (lub) mogących nie zgłaszać objawów zaparcia. Pacjenci z niedrożnością jelit powinni być starannie monitorowani i pod ścisłą kontrolą lekarską.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE)

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka zakrzepicy z zatorami w układzie żylnym, z tego względu przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem leczniczym ApoTiapina oraz podczas jego trwania należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE i podjąć działania zapobiegawcze.

Zapalenie trzustki

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu raportowano o zapaleniu trzustki. W raportach sporządzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu u wielu pacjentów występowały czynniki powiązane z zapaleniem trzustki, takie jak zwiększenie stężenia triglicerydów (patrz punkt 4.4), kamica żółciowa i spożywanie alkoholu, choć nie wszystkie przypadki były obciążone czynnikami ryzyka.

Dodatkowe informacje

Dane z badań dotyczących stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z diwalproeksem lub produktami litu w ostrych epizodach maniakałnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego są ograniczone, jednak leczenie skojarzone było dobrze tolerowane (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dane wykazały działanie addycyjne w 3. tygodniu leczenia.

Niewłaściwe stosowanie i nadużywanie

Zgłaszano przypadki niewłaściwego stosowania i nadużywania produktu. Należy zachować ostrożność przepisując kwetiapinę pacjentom uzależnionym od alkoholu lub narkotyków w wywiadzie.

Substancje pomocnicze:

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Żółcień pomarańczowa

Jednym ze składników produktu ApoTiapina, 25 mg jest żółcień pomarańczowa (E110), która może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na wpływ kwetiapiny na czynność ośrodkowego układu nerwowego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu ApoTiapina z innymi lekami o działaniu ośrodkowym lub z alkoholem.

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

CYP3A4 cytochromu P450 jest głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny. W badaniu interakcji z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem, który jest inhibitorem CYP3A4, powodowało 5-8-krotne zwiększenie AUC kwetiapiny. Z tego powodu przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie kwetiapiny z inhibitorami CYP3A4. Nie zaleca się również picia soku grejpfrutowego podczas leczenia kwetiapiną.

W badaniu z zastosowaniem dawek wielokrotnych, przeprowadzonym w celu ustalenia farmakokinetyki kwetiapiny stosowanej przed i podczas leczenia karbamazepiną (znanym induktorem aktywności enzymów wątrobowych) stwierdzono, że jednoczesne stosowanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Zwiększenie klirensu zmniejszyło całkowity wpływ kwetiapiny na organizm (mierzony jako AUC) średnio o 13% w stosunku do wartości uzyskiwanej podczas stosowania kwetiapiny w monoterapii, chociaż u niektórych pacjentów obserwowano silniejsze działanie. W wyniku tej interakcji mogą występować mniejsze stężenia leku w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną. Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z fenytoiną (innym produktem zwiększającym aktywność enzymów mikrosomalnych) znacznie zwiększało klirens kwetiapiny (o około 450%). U pacjentów stosujących produkt zwiększający aktywność enzymów wątrobowych leczenie kwetiapiną można rozpocząć jedynie w przypadku, gdy lekarz uzna, że korzyści wynikające z jej zastosowania przewyższają ryzyko związane z odstawieniem produktu indukującego enzymy wątrobowe. Ważne, aby wszelkie zmiany dotyczące leczenia produktem indukującym enzymy wątrobowe przeprowadzać stopniowo i, jeśli jest to konieczne, zastąpić go produktem, który nie indukuje enzymów wątrobowych (np. walproinianem sodu) (patrz także punkt 4.4).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmieniała się znacząco po jednoczesnym podaniu produktów przeciwdepresyjnych: imipraminy (znanego inhibitora CYP2D6) ani fluoksetyny (znanego inhibitora CYP3A4 i CYP2D6).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmieniała się znacząco po jednoczesnym podaniu produktów przeciwpyschotycznych: rysperydonu lub haloperydolu. Natomiast jednoczesne stosowanie kwetiapiny i tiorydazyny zwiększało klirens kwetiapiny o około 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmieniała się po jednoczesnym podaniu cymetydyny.

Nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce litu stosowanego równocześnie z kwetiapiną.

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

Farmakokinetyka walproinianu sodu i kwetiapiny nie zmieniała się w sposób istotny klinicznie w przypadku jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych. W badaniu retrospektywnym dzieci i młodzieży, które otrzymywały walproinian, kwetiapinę lub oba te leki, stwierdzono większą częstość występowania leukopenii i neutropenii w grupie leczonej w sposób skojarzony niż w grupach poddawanych monoterapii.

Nie przeprowadzono badań interakcji z produktami najczęściej stosowanymi w chorobach układu krążenia.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny i produktów o znanym działaniu zaburzającym równowagę elektrolitową lub wydłużającym odstęp QT.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Pierwszy trymestr

Umiarkowana ilość opublikowanych danych na temat ciąży, podczas których wystąpiła ekspozycja 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 toksyczny wpływ na rozród (patrz punkt 5.3). Z tego powodu kwetiapinę należy stosować w okresie ciąży jedynie w przypadku, gdy korzyści z jej stosowania przewyższają ryzyko narażenia płodu.

Trzeci trymestr

U noworodków matek, które w trzecim trymestrze ciąży stosowały leki przeciwpsychotyczne (w tym kwetiapinę), mogą wystąpić działania niepożądane, w tym: objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienia o różnym nasileniu i czasie trwania. Zgłaszano występowanie pobudzenia, hipertonii, hipotonii, drżenia, senności, niewydolności oddechowej lub zaburzeń podczas karmienia. W związku z tym noworodki powinny być ściśle monitorowane.

Karmienie piersią

Na podstawie ograniczonych danych dotyczących przenikania kwetiapiny do mleka kobiecego, ilość kwetiapiny, która przenika do mleka podczas jej stosowania w dawkach terapeutycznych wydaje się niespójna. Ze względu na brak solidnych danych, należy podjąć decyzję o tym, czy przerwać karmienie piersią, czy terapię produktem ApoTiapina, uwzględniając korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią i korzyści dla kobiety wynikające z leczenia kwetiapiną.

Płodność

Nie badano wpływu kwetiapiny na płodność u ludzi. U szczurów obserwowano skutki zwiększonego stężenia 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

Ze względu na działanie kwetiapiny głównie na ośrodkowy układ nerwowy, może ona zaburzać czynności wymagające koncentracji. Z tego powodu należy doradzić pacjentom, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn do czasu ustalenia indywidualnej reakcji na kwetiapinę.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania kwetiapiny ($\geq 10\%$), są: 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 ze strony układu pozapiramidowego.

Częstości występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem kwetiapiny podano poniżej (Tabela 1), zgodnie z zaleceniami CIOMS III Working Group 1995.

Tabela 1. Działania niepożądane wynikające z leczenia 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 i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny ²²	Leukopenia ^{1, 28} , zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie liczby eozynofili ²⁷	Neutropenia ¹ Małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi ¹³	Agranulocytoza ²⁶		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (w tym skórne reakcje alergiczne)		Reakcja anafilaktyczna ⁵	
Zaburzenia endokrynologiczne		Hiperprolaktynemia ¹⁵ , zmniejszenie stężenia całkowitej T ₄ ²⁴ , zmniejszenie stężenia	Zmniejszenie stężenia wolnej T ₃ ²⁴ , niedoczynność tarczycy ²¹		Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyst często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznaną
		wolnej T ₄ ²⁴ , zmniejszenie stężenia całkowitej T ₃ ²⁴ , zwiększenie stężenia TSH ²⁴				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy ^{10,30} Zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL) ^{11,30} Zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL ^{17,30} , Zwiększenie masy ciała ^{8,30}	Zwiększone łaknienie, Zwiększenie stężenia glukozy do stężenia występującego w hiperglikemii ^{6,30}	Hiponatremia ¹⁹ , Cukrzyca ^{1,5} Nasilenie istniejącej cukrzycy	Zespół metaboliczny ²⁹		
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu i koszmary senne, myśli i zachowania samobójcze ²⁰		Somnambulizm oraz reakcje mu towarzyszące, takie jak mówienie przez sen oraz jedzenie podczas snu		
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy ^{4,16} , senność ^{2,16} , ból głowy, objawy pozapiramidowe ^{1,21}	Dyzartria	Napady drgawek ¹ , zespół niespokojnych nóg, dyskinezy późne ^{1,5} , omdlenia ^{4,16}			
Zaburzenia serca		Tachykardia ⁴ , Kołatanie serca ²³	Wydłużenie odstępu QT ^{1,12,18} , Bradykardia ³²			Kardiomiopatia i zapalenie mięśnia sercowego

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbym często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie				
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie ortostatyczne ^{4,16}		Żylna choroba zakrzepowozatorowa ¹		Udar ³³
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność ²³	Zapalenie błony śluzowej nosa			
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Zaparcia, niestrawność, ²⁵ wymioty	Zaburzenia ⁷ połykania	Zapalenie trzustki ¹ , Niedrożność jelit		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) ³ , Zwiększenie aktywności GGTP ³	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) w surowicy ³	Żółtaczka ⁵ , Zapalenie wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					Obrzęk naczyńioruchowy ⁵ , zespół Stevensa-Johnsona ⁵	Martwica toksycznorozpływna naskórka, rumień wielopostaciowy Wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (ang. DRESS) Zapalenie naczyń krwionośnych skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Rabdomioliza	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zatrzymanie moczu			

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Ciąża, połóg i stan okołoporodowy						Noworodkowy zespół odstawienny ³¹
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia seksualne	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia menstruacji		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy odstawienne ^{1,9}	Łagodne osłabienie, obrzęk obwodowy, drażliwość, wysoka gorączka		Złośliwy zespół neuroleptyczny ¹ , hipotermia		
Badania diagnostyczne				Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi ¹⁴		

1. Patrz punkt 4.4.
2. Może wystąpić senność, zwykle w pierwszych dwóch tygodniach od rozpoczęcia leczenia, która zazwyczaj ustępuje podczas dłuższego stosowania kwetiapiny.
3. U niektórych pacjentów leczonych kwetiapiną odnotowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz (AIAT, AspAT) lub GGTP w surowicy (zmiana z wartości prawidłowych do 3-krotnie większych od prawidłowych w dowolnym czasie). To zwiększenie aktywności było na ogół odwracalne podczas kontynuowania leczenia kwetiapiną.
4. Kwetiapina, podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne blokujące receptory $\alpha 1$ -adrenergiczne, może powodować hipotonię ortostatyczną, z zawrotami głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów omdleniami, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).
5. Częstość występowania tych działań niepożądanych określono jedynie na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu.
6. Stężenie glukozy we krwi na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) oraz po posiłku ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l), co najmniej w jednym oznaczeniu.
7. Zwiększenie częstości utrudnień podczas połykania po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo odnotowano jedynie w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.
8. Na podstawie $>7\%$ zwiększenia masy ciała w porównaniu z masą ciała przed rozpoczęciem leczenia; dotyczy zwłaszcza pierwszych tygodni leczenia.
9. Najczęściej obserwowanymi objawami odstawienia występującymi w kontrolowanych placebo, wnikliwych badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, ból głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość występowania tych objawów znamiennie się zmniejszała po tygodniu od odstawienia produktu.
10. Stężenie triglicerydów u pacjentów ≥ 18 lat: ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) lub u pacjentów < 18 lat: ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l), co najmniej w jednym oznaczeniu.
11. Stężenie cholesterolu u pacjentów ≥ 18 lat: ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) lub u pacjentów < 18 lat: ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l), co najmniej w jednym oznaczeniu. Bardzo często występowało zwiększenie stężenia frakcji LDL cholesterolu o ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l).

Średnia zmiana wartości u pacjentów, u których odnotowano to zwiększenie, wynosiła 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).

12. Patrz tekst poniżej.
13. Liczba płytek $\leq 100 \times 10^9/l$ co najmniej w jednym oznaczeniu.
14. Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej raportowane w badaniach klinicznych, niezwiązane z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.
15. Stężenia prolaktyny u pacjentów >18 lat - mężczyźni: $>20 \mu g/l$ ($>869,56$ pmol/l); kobiety w każdym wieku: $>30 \mu g/l$ ($>1304,34$ pmol/l).
16. Działanie niepożądane, które może powodować upadki.
17. Frakcja HDL cholesterolu - mężczyźni: <40 mg/dl ($1,025$ mmol/l); kobiety w dowolnym czasie: <50 mg/dl ($1,282$ mmol/l).
18. Pacjenci, u których stwierdzono zmianę odstępu QT w zakresie od <450 ms (milisekund) do ≥ 450 ms ze zwiększeniem o ≥ 30 ms. W kontrolowanych badaniach z placebo dotyczących kwetiapiny średnia zmiana i zakres pacjentów, u których nastąpiło znaczące klinicznie zwiększenie odstępu, były porównywalne z wynikiem w grupie placebo.
19. Zmiana z >132 mmol/l do ≤ 132 mmol/l co najmniej w jednym oznaczeniu.
20. Raportowano przypadki występowania myśli i zachowań samobójczych podczas leczenia kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu lub w początkowym okresie po ich odstawieniu (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 przynajmniej raz wystąpiło u 11% pacjentów leczonych kwetiapiną w rozszerzonych długotrwałych badaniach otwartych. U tych pacjentów średnie maksymalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny w dowolnym czasie wynosiło 1,50 g/dl.
23. Działania te często występowały u pacjentów z tachykardią, zawrotami głowy, hipotonią ortostatyczną i (lub) chorobą podstawową serca lub układu oddechowego.
24. Na podstawie zmiany wartości z poziomu wyjściowego, który był prawidłowy, do poziomu potencjalnie istotnego z klinicznego punktu widzenia w dowolnym momencie we wszystkich badaniach. Zmianę wartości stężenia całkowitego T4, stężenia wolnej frakcji T4, stężenia całkowitego T3 i stężenia wolnej frakcji T3 definiowano jako zmniejszenie poniżej 0,8-krotności dolnej granicy normy (pmol/l), a zmianę wartości stężenia TSH definiowano jako zwiększenie powyżej 5 mj.m./l w dowolnym momencie.
25. Na podstawie zwiększenia częstości występowania wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).
26. Na podstawie zmian początkowej liczby neutrofilów z $\geq 1,5 \times 10^9/l$ do liczby $<0,5 \times 10^9/l$, w dowolnym czasie podczas leczenia i na podstawie oceny pacjentów z ciężką neutropenią $<0,5 \times 10^9/l$ oraz wystąpienia zakażenia podczas wszystkich badań klinicznych kwetiapiny (patrz punkt 4.4).
27. Na podstawie zmian początkowych wartości prawidłowych do potencjalnie istotnych klinicznie wartości we wszystkich badaniach klinicznych, w dowolnym czasie od rozpoczęcia badania. Zmiany liczby eozynofiliów określono jako $>1 \times 10^9/l$, w dowolnym czasie.
28. Na podstawie zmian początkowych wartości prawidłowych do potencjalnie istotnych klinicznie wartości we wszystkich badaniach klinicznych, w dowolnym czasie od rozpoczęcia badania. Zmiany liczby krwinek białych określono jako $\leq 3 \times 10^9/l$, w dowolnym czasie.
29. Na podstawie raportów o zdarzeniach niepożądanych dotyczących zespołu metabolicznego, uzyskanych we wszystkich badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny.
30. U niektórych pacjentów w badaniach klinicznych występowało pogorszenie więcej niż jednego czynnika metabolicznego (masa ciała, stężenie glukozy we krwi, stężenie lipidów we krwi) (patrz punkt 4.4).
31. Patrz punkt 4.6.
32. Mogą wystąpić w chwili rozpoczęcia leczenia lub początkowym okresie dostosowania dawki i wynikać z niedociśnienia ortostatycznego i (lub) omdlenia. Częstość została określona na podstawie raportów dotyczących działania niepożądanego bradykardii i zdarzeń opisanych we wszystkich badaniach klinicznych kwetiapiny.
33. Na podstawie jednego retrospektywnego nierandomizowanego badania epidemiologicznego.

Podczas stosowania neuroleptyków zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT, przedsionkowych zaburzeń rytmu, nagłych niewyjaśnionych zgonów, zatrzymania akcji serca i zaburzeń typu *torsade de pointes*, które uznaje się za działania dotyczące całej klasy tych produktów.

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

Dzieci i młodzież

U dzieci należy wziąć pod uwagę występowanie takich samych działań niepożądanych, jak u dorosłych. W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane, które częściej występują u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) niż u dorosłych, lub których nie obserwowano u dorosłych.

Tabela 2.

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży obserwowane podczas leczenia kwetiapiną, które występują częściej niż u dorosłych lub nie były obserwowane w populacji pacjentów dorosłych

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

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Zwiększenie stężenia prolaktyny ¹	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększone łaknienie	
Zaburzenia układu nerwowego	Objawy pozapiramidowe ^{3,4}	Omdlenie
Zaburzenia naczyniowe	Zwiększenie ciśnienia tętniczego 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 u pacjentów <18 lat: chłopcy: >20 µg/l (>869,56 pmol/l); dziewczynki: >26 µg/l (>1130,428 pmol/l), w dowolnym czasie. U mniej niż 1% pacjentów stężenie prolaktyny wynosiło >100 µg/l.
2. Na podstawie kryteriów Narodowego Instytutu Zdrowia (NIH) lub stwierdzenia zwiększenia ciśnienia skurczowego o >20 mmHg lub ciśnienia rozkurczowego o >10 mmHg, w dowolnym czasie; na podstawie wyników dwóch wnikliwych badań kontrolowanych z placebo (3 i 6 tygodni) u dzieci i młodzieży.
3. Uwaga: Częstość występowania jest zgodna z obserwowaną u dorosłych, ale drażliwość może być związana z innymi klinicznymi implikacjami 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy przedmiotowe i podmiotowe zgłaszane zwykle po przedawkowaniu kwetiapiny wynikały z nadmiernego nasilenia znanych działań farmakologicznych substancji czynnej i były to senność i uspokojenie, częstoskurcz i niedociśnienie tętnicze i działanie antycholinergiczne.

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

Postępowanie po przedawkowaniu

Brak swoistego *antidotum* dla kwetiapiny. W przypadku ciężkiego zatrucia należy uwzględnić możliwość zażycia kilku produktów. Zaleca się stosowanie procedur intensywnej opieki medycznej: uzyskanie i utrzymanie drożności dróg oddechowych dla zapewnienia właściwego natlenowania i wentylacji oraz monitorowanie i wspieranie czynności układu krążenia.

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

Mimo że nie prowadzono badań dotyczących przeciwdziałania wchłanianiu produktu po przedawkowaniu, to jednak gdy podejrzewane jest ciężkie przedawkowanie, może być wskazane płukanie żołądka, najlepiej w ciągu godziny od zażycia leku. Należy również rozważyć podanie węgla aktywowanego.

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

Dopóki pacjent nie powróci do zdrowia, należy prowadzić ścisłą kontrolę lekarską oraz monitorowanie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Kwetiapina jest atypowym produktem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej czynny metabolit w osoczu ludzkim, norkwetiapina, działają na wiele receptorów neuroprzekaźników. Kwetiapina i norkwetiapina wykazują powinowactwo do receptorów serotoninowych (5HT₂) i dopaminowych (D₁ i D₂) w mózgu. Uważa się, że właśnie to połączenie antagonizmu receptorowego z większą selektywnością wobec 5HT₂ niż wobec receptorów D₂ odpowiada za kliniczne właściwości przeciwpsychotyczne i za niewielkie pozapiramidowe działania niepożądane kwetiapiny w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują zauważalnego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, lecz wykazują silne powinowactwo do receptorów histaminergicznych i α_1 -adrenergicznych oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów α_2 -adrenergicznych. Kwetiapina ma również niskie powinowactwo do receptorów muskarynowych lub nie wykazuje żadnego powinowactwa, podczas gdy norkwetiapina wykazuje umiarkowane do wysokiego powinowactwo do kilku receptorów muskarynowych, co może wyjaśniać działanie antycholinergiczne (muskarynowe). Hamowanie przez norkwetiapinę czynnika transportującego norepinefrynę (NET) oraz jej częściowe działanie agonistyczne na receptory 5HT_{1A} może mieć wpływ na skuteczność terapeutyczną kwetiapiny jako leku przeciwdepresyjnego.

Działanie farmakodynamiczne

Kwetiapina wykazuje działanie w badaniach czynności przeciwpsychotycznej, takich jak test odruchu warunkowego unikania. Blokuje również działanie agonistów dopaminy (mierzone w testach behawioralnych lub elektrofizjologicznych) i zwiększa stężenie metabolitów dopaminy - wskaźnika neurochemicznego blokady receptora D₂.

W badaniach przedklinicznych oceniających objawy pozapiramidowe kwetiapina różniła się od typowych produktów przeciwpsychotycznych, wykazując atypowy profil. Długotrwałe stosowanie kwetiapiny nie wywołuje nadwrażliwości receptora dopaminowego D₂. Lek wykazuje jedynie słabe działanie kataleptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D₂. Kwetiapina stosowana długotrwałe wykazuje wybiórcze powinowactwo do układu limbicznego, powodując blokadę depolaryzacji w neuronach mezo limbicznych, ale nie w neuronach nigrostriatalnych, zawierających dopaminę. Podawana w dawkach uderzeniowych lub długotrwałe w minimalnym stopniu powodowała dystonię u małp kapucynek, niezależnie od wcześniejszego uwrażliwienia na haloperydol. (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia

Wyniki trzech klinicznych badań kontrolowanych z zastosowaniem placebo, przeprowadzonych u pacjentów ze schizofrenią przyjmujących różne dawki kwetiapiny, nie wykazały różnic między grupami otrzymującymi kwetiapinę i placebo pod względem częstości wywoływania pozapiramidowych działań niepożądanych ani jednoczesnego stosowania produktów cholinolitycznych. W kontrolowanym badaniu placebo, oceniającym stałe dawki kwetiapiny w przedziale od 75 mg do 750 mg na dobę, nie stwierdzono dowodów nasilenia pozapiramidowych działań niepożądanych ani jednoczesnego stosowania produktów cholinolitycznych. Nie sprawdzano długotrwałej skuteczności kwetiapiny w zapobieganiu schizofrenii w badaniach klinicznych z ślepą próbą. W badaniach otwartych, u pacjentów ze schizofrenią kwetiapina była skuteczna w utrzymaniu poprawy klinicznej podczas kontynuacji leczenia u pacjentów, u których uzyskano poprawę kliniczną po rozpoczęciu leczenia, co sugeruje skuteczność leczenia długotrwałego.

Choroba dwubiegunowa

W czterech klinicznych badaniach kontrolowanych z placebo (w dwóch kwetiapinę stosowano w monoterapii, a w dwóch pozostałych – jednocześnie z litem lub z diwalproeksem) oceniano skuteczność dawek kwetiapiny do 800 mg na dobę w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Nie stwierdzono różnic między grupami otrzymującymi kwetiapinę i placebo pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania produktów cholinolitycznych.

W leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w dwóch badaniach z zastosowaniem produktu w monoterapii, kwetiapina miała większą skuteczność niż placebo w zakresie ograniczania objawów manii po 3 i 12 tygodniach. Brak danych z długoterminowych badań wykazujących skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu kolejnym epizodom maniakalnym lub depresyjnym. Dane dotyczące kwetiapiny stosowanej jednocześnie z walproinianem sodu lub produktem litu 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 3. tygodniu leczenia. W drugim badaniu nie wykazano działania addycyjnego w 6. tygodniu.

U pacjentów, u których wystąpiła pożądana reakcja na leczenie, mediana dawki kwetiapiny w ostatnim tygodniu wynosiła około 600 mg na dobę; około 85% z nich otrzymywało dawkę w zakresie od 400 mg do 800 mg na dobę.

W czterech badaniach klinicznych, przeprowadzonych u pacjentów z objawami depresji o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu choroby dwubiegunowej typu I i II, 8-tygodniowe leczenie kwetiapiną w dawce 300 mg lub 600 mg miało znamienne większą skuteczność niż placebo w odniesieniu do średniej poprawy w skali MADRS oraz reakcji klinicznej, zdefiniowanej jako co najmniej 50% poprawy całkowitego wyniku w skali MADRS w porównaniu do wartości uzyskanych na początku badania. Nie stwierdzono różnicy w reakcji na leczenie u pacjentów otrzymujących kwetiapinę w dawce 300 mg oraz 600 mg.

W przedłużonej obserwacji uczestników dwóch z powyższych badań wykazano, że długotrwałe leczenie pacjentów z pożądaną reakcją na kwetiapinę w dawce 300 mg lub 600 mg było - w porównaniu z placebo - skuteczne w odniesieniu do objawów depresji, ale nie w odniesieniu do objawów maniakalnych.

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących zapobiegania nawrotom zmienionego nastroju stosowano kwetiapinę w połączeniu z lekami stabilizującymi nastrój. U pacjentów z nastrojem maniakalnym, depresyjnym lub mieszanym połączenie kwetiapiny i produktu stabilizującego nastrój było skuteczniejsze w odniesieniu do wydłużenia czasu do nawrotu zmienionego nastroju (maniakalnego, depresyjnego lub mieszanego), niż stosowanie samego produktu stabilizującego nastrój. Kwetiapinę podawano dwa razy na dobę (w dawce dobowej 400 do 800 mg) w połączeniu z produktami litu lub kwasem walproinowym.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem soli litu oraz kwetiapiny, tabletki o przedłużonym uwalnianiu *versus* placebo kwetiapina, tabletki o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów dorosłych z ostrym stanem maniakalnym, różnica średniej poprawy YMRS pomiędzy grupą przyjmującą dodatkowo sole litu a grupą przyjmującą dodatkowo placebo wyniosła 2,8 punktu a różnica liczby pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (odpowiedź określono jako 50% poprawę YMRS względem wartości wyjściowej) wyniosła 11% (79% w grupie soli litu *vs.* 68% w grupie placebo).

W długoterminowym (trwającym do 2 lat) badaniu klinicznym, oceniającym zapobieganie nawrotom u pacjentów z epizodami manii, depresji lub objawami mieszanymi w przebiegu choroby dwubiegunowej I typu, kwetiapina była skuteczniejsza niż placebo w wydłużeniu czasu do wystąpienia nawrotu epizodu zmiennego nastroju (maniakalnego, depresyjnego lub mieszanego), niezależnie od jego rodzaju. Zmiany nastroju wystąpiły u 91 pacjentów (22,5%) w grupie stosującej kwetiapinę, u 208 pacjentów (51,5%) w grupie placebo oraz u 95 pacjentów (26,1%) w grupie stosującej produkty litu. U pacjentów, u których wystąpiła pożądana reakcja na leczenie kwetiapiną, porównanie kontynuacji leczenia kwetiapiną z wynikami leczenia po zmianie na produkty litu nie wykazało wydłużenia czasu do nawrotu zmienionego nastroju.

Badania kliniczne wykazały, że kwetiapina stosowana dwa razy na dobę jest skuteczna w schizofrenii i manii, chociaż jej okres półtrwania wynosi około 7 godzin. Obserwacje te potwierdzono w badaniu z użyciem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), które wykazało wiązanie się kwetiapiny z receptorami 5HT₂ i D₂ utrzymujące się do 12 godzin. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności dawek większych niż 800 mg na dobę.

Bezpieczeństwo kliniczne

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

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

Sześciotygodniowe, randomizowane badanie kliniczne z zastosowaniem soli litu oraz kwetiapiny, tabletki o przedłużonym uwalnianiu *versus* placebo oraz kwetiapiny, tabletki o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów dorosłych z objawami ostrej manii wykazało, że leczenie skojarzone kwetiapiny, tabletki o przedłużonym uwalnianiu z solami litu prowadzi do występowania większej liczby zdarzeń niepożądanych (63% *versus* 48% w grupie przyjmujących kwetiapinę, tabletki o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z placebo). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wykazały większą częstość występowania objawów pozapiramidowych, które stwierdzano u 16,8% pacjentów w grupie z terapią dodaną solami litu a u 6,6% w grupie przyjmujących dodatkowo placebo, z których większość stanowiło drżenie występujące u 15,6% pacjentów w grupie soli litu a u 4,9% pacjentów w grupie placebo. Częstość występowania senności była większa w grupie leczonych kwetiapiną, tabletki o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z solami litu (12,7%) w porównaniu z grupą leczonych kwetiapiną, tabletki o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z placebo (5,5%). Ponadto, zwiększenie masy ciała ($\geq 7\%$) na koniec okresu leczenia wystąpiło u większego odsetka pacjentów leczonych solami litu (8,0%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (4,7%).

Dłuższe badania kliniczne dotyczące zapobiegania nawrotom miały okres fazy otwartej (trwający od 4 do 36 tygodni), w którym pacjenci byli leczeni kwetiapiną, następnie okres odstawienia, podczas którego pacjenci byli losowo przydzielani do grupy stosującej kwetiapinę lub do grupy przyjmujących placebo. U pacjentów stosujących kwetiapinę średnie zwiększenie masy ciała w okresie fazy otwartej wynosiło 2,56 kg, a do 48 tygodnia okresu leczenia zrandomizowanego średnie zwiększenie masy ciała wynosiło 3,22 kg w porównaniu z wyjściowym okresem fazy otwartej. Dla pacjentów zrandomizowanych do stosowania placebo średnie zwiększenie masy ciała w okresie fazy otwartej wynosiło 2,39 kg, a przed upływem 48 tygodnia okresu leczenia zrandomizowanego wynosiło 0,89 kg w porównaniu z wartością wyjściową dla leczenia w okresie fazy otwartej.

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

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

Z leczeniem kwetiapiną związane było zależne od dawki zmniejszenie stężeń hormonów tarczycy. Częstość występowania tego zmniejszenia wynosiła 3,2% w przypadku kwetiapiny *versus* 2,7% w przypadku placebo. Częstość występowania wzajemnych, potencjalnie klinicznie istotnych zmniejszeń stężeń zarówno T_3 lub T_4 oraz TSH w tych badaniach była mała, a obserwowane zmiany stężeń hormonów tarczycy nie były związane z klinicznie objawową niedoczynnością tarczycy.

Zmniejszenie całkowitej oraz wolnej T_4 było największe w pierwszych sześciu tygodniach leczenia kwetiapiną, bez dalszego zmniejszania się ich w okresie leczenia długotrwałego. W około 2/3 wszystkich przypadków zaprzestanie leczenia kwetiapiną skutkowało odwróceniem skutku leku na stężenie całkowitej i wolnej T_4 , niezależnie od czasu trwania leczenia.

Zaćma/zmętnienie soczewki oka

W badaniach klinicznych mających na celu ocenę właściwości kataraktogennych kwetiapiny (200-800 mg/dobę) w porównaniu z rysperydonem (2-8 mg) u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi, odsetek pacjentów ze zwiększonym stopniem zmętnienia soczewki nie był większy po kwetiapinie (4%) w porównaniu z rysperydonem (10%) przez przynajmniej 21 miesięcy stosowania.

Dzieci i młodzież

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny badano w 3-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo, dotyczącym leczenia manii (n = 284 pacjentów w wieku 10-17 lat). U około 45% badanej populacji rozpoznano dodatkowo ADHD. Przeprowadzono także 6-tygodniowe kontrolowane badanie z placebo dotyczące leczenia schizofrenii (n = 222 pacjentów w wieku 13-17 lat). Z udziału w obu badaniach wykluczono pacjentów ze znanym brakiem reakcji na leczenie

kwetiapiną. Leczenie rozpoczynano od dawki dobowej kwetiapiny 50 mg, drugiego dnia zwiększano ją do 100 mg, a następnie – poprzez stopniowe zwiększanie o 100 mg na dobę w 2-3 dawkach, aż do dawki docelowej (w manii 400 mg - 600 mg na dobę; w schizofrenii 400 mg - 800 mg na dobę).

W badaniu dotyczącym manii, w którym zastosowano skalę YMRS (*Young Mania Rating Scale*), różnica średnich wartości procentowych zmian w stosunku do wartości wyjściowych (między grupą leczoną a grupą placebo), obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła -5,21 dla kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę oraz -6,56 dla kwetiapiny w dawce 600 mg na dobę. Wskaźnik pożądanej reakcji na leczenie (poprawa w skali YMRS $\geq 50\%$) wynosił 64% w grupie stosującej 400 mg na dobę kwetiapiny, 58% - w grupie stosującej 600 mg na dobę kwetiapiny oraz 37% w grupie placebo.

W badaniu dotyczącym schizofrenii, w którym zastosowano skalę PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*), różnica średnich wartości procentowych zmian w stosunku do wartości wyjściowych (między grupą leczoną a grupą placebo), obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła -8,16 dla kwetiapiny stosowanej w dawce 400 mg na dobę oraz -9,29 dla kwetiapiny w dawce 800 mg na dobę. Ani mniejsze (400 mg na dobę), ani większe (800 mg na dobę) dawki kwetiapiny nie wykazały lepszej skuteczności niż placebo w odniesieniu do odsetka pacjentów reagujących na leczenie, tj. u których wystąpiła $\geq 30\%$ redukcja nasilenia objawów w skali PANSS w stosunku do wartości wyjściowych. Zarówno w leczeniu manii, jak i schizofrenii, stosowanie większych dawek powodowało liczbowo mniejszy współczynnik pożądanej reakcji na leczenie.

Podczas trzecich krótkookresowych badań klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat), w których kwetiapinę stosowano w monoterapii, nie wykazano skuteczności produktu w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej.

Brak danych odnoszących się do podtrzymania efektów leczenia lub zapobiegania nawrotom choroby w tej grupie wiekowej.

Bezpieczeństwo stosowania

W opisanych powyżej krótkoterminowych badaniach kwetiapiny, przeprowadzonych z udziałem dzieci ze schizofrenią, skumulowana częstość występowania objawów pozapiramidowych po stosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo wynosiła 12,9% po stosowaniu kwetiapiny oraz 5,3% po stosowaniu placebo, w badaniu dotyczącym manii w przebiegu choroby dwubiegunowej 3,6% vs. 1,1% i 1,1% vs. 0% w chorobie afektywnej dwubiegunowej. W badaniu u pacjentów ze schizofrenią i manią w przebiegu choroby dwubiegunowej wystąpiło zwiększenie masy ciała o $\geq 7\%$ u 17% leczonych kwetiapiną i 2,5% otrzymujących placebo, a u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową 13,7% vs. 6,8%. W badaniu u pacjentów ze schizofrenią częstość zdarzeń związanych z samobójstwem wynosiła 1,4% w grupie leczonej kwetiapiną i 1,3% w grupie otrzymującej placebo, u pacjentów z manią dwubiegunową 1,0% vs. 0%, a w chorobie afektywnej dwubiegunowej 1,1% vs. 0%. Podczas długoterminowego badania przeprowadzonego po leczeniu, w którym obserwowano pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, raportowano dwa dodatkowe przypadki prób samobójczych; jeden z pacjentów przyjmował kwetiapinę podczas wystąpienia zdarzenia.

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa

Dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania dostarczyło 26-tygodniowe badanie otwarte, będące rozszerzeniem badań krótkoterminowych (n = 380 pacjentów), w którym stosowano zmienne dawki kwetiapiny w przedziale 400 mg - 800 mg na dobę. U dzieci i młodzieży odnotowano występowanie zwiększonego ciśnienia tętniczego, a także częściej niż u dorosłych zgłaszano zwiększone łaknienie, objawy pozapiramidowe i zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy (patrz punkty 4.4 i 4.8). Po skorygowaniu do normalnego procesu wzrastania w dłuższym okresie czasu, jako miarę istotnej klinicznie różnicy w porównaniu z wartością wyjściową przyjęto zwiększenie o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego wartości BMI (*Body Mass Index*); kryterium to spełniło 18,3% pacjentów leczonych kwetiapiną przez 26 tygodni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym kwetiapina jest dobrze wchłaniana i intensywnie metabolizowana. Obecność pokarmu nie wpływa istotnie na biodostępność kwetiapiny. Stężenie maksymalne czynnego metabolitu, norkwetiapiny, stanowi w stanie równowagi 35% wartości stężenia kwetiapiny. Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa i proporcjonalna do dawek.

Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

Metabolizm

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu kwetiapiny znakowanej radioaktywnie mniej niż 5% podanej dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem lub kałem. Badania *in vitro* wykazały, że głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest izoenzym CYP 3A4. Norkwetiapina jest formowana i eliminowana głównie przez izoenzym CYP 3A4.

Około 73% radioaktywności jest wydalane z moczem, a 21% z kałem.

W badaniach *in vitro* wykazano, że kwetiapina i kilka jej metabolitów (w tym norkwetiapina) są słabymi inhibitorami aktywności enzymów ludzkiego cytochromu P450, tj. CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Hamowanie aktywności CYP *in vitro* stwierdzono jedynie w stężeniach około 5- do 50-krotnie większych niż występujące u ludzi po podaniu dawek w przedziale od 300 mg do 800 mg na dobę. W związku z tym jest mało prawdopodobne, aby jednoczesne stosowanie kwetiapiny z innymi produktami powodowało klinicznie istotne zahamowanie metabolizmu innego produktu metabolizowanego za pośrednictwem cytochromu P450. Jak wynika z badań na zwierzętach, kwetiapina może indukować enzymy cytochromu P450. Jednak w swoistym badaniu interakcji u pacjentów z psychozą nie stwierdzono zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

Eliminacja

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 krwi wynosi <5% ilości wydalanej w moczu.

Specjalne grupy pacjentów

Płeć

Farmakokinetyka kwetiapiny nie wykazuje różnic u mężczyzn i kobiet.

Pacjenci w podeszłym wieku

Średni klirens kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku jest mniejszy o 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 ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m²), jednak poszczególne 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 stwierdzoną niewydolnością wątroby (stabilna marskość poalkoholowa). Ponieważ kwetiapina jest głównie metabolizowana w wątrobie, u osób z zaburzeniami czynności wątroby zwiększone stężenie w osoczu jest spodziewane. W tej grupie pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne zostały zebrane u 9 dzieci w wieku od 10 do 12 lat oraz u 12 młodych osób, które poddane były stabilnej terapii 400 mg kwetiapiny stosowanej dwa razy na dobę. Stężenia w osoczu związku macierzystego, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) w stanie równowagi były zasadniczo podobne, jak u dorosłych, chociaż wartość C_{max} u dzieci była bliższa górnej granicy zakresu stężeń występujących u dorosłych. W porównaniu z dorosłymi, wartości AUC i C_{max} czynnego metabolitu, norkwetiapiny, były większe u dzieci (w wieku od 10 do 12 lat) odpowiednio o około 62% i 49% oraz u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) odpowiednio o 28% i 14%, w porównaniu z osobami dorosłymi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* nie stwierdzono dowodów działania genotoksycznego. W badaniach na zwierzętach po klinicznie znaczącej ekspozycji odnotowano występowanie następujących zmian, które nie zostały dotychczas potwierdzone w długotrwałych badaniach klinicznych:

U szczurów - odkładanie się złogów barwnikowych w gruczole tarczowym; u małp *Cynomolgus* - hipertrofia pęcherzyków gruczołu tarczowego, zmniejszenie stężenia T_3 w osoczu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i liczby krwinek czerwonych i białych; u psów - zmętnienie soczewki i zaćma (Zaćma/zmętnienie soczewki patrz punkt 5.1).

W badaniu toksycznego wpływu na zarodek i płód u królików obserwowano zwiększoną częstość występowania przykurczu łap przednich i tylnych. Objaw ten występował na skutek wyraźnego działania leku na organizm matczynej, przejawiającego się zmniejszonym zwiększeniem masy ciała ciężarnej samicy. Występujące objawy były wyraźnie widoczne podczas ekspozycji samicy, podobnie lub w nieco większym nasileniu niż u ludzi, po podaniu maksymalnej dawki terapeutycznej. Nieznane jest znaczenie tych spostrzeżeń dla stosowania leku u ludzi.

W badaniu dotyczącym płodności przeprowadzonym u szczurów stwierdzono marginalne zmniejszenie płodności samców oraz ciężę urojone, przedłużające się fazy międzyrujowe, wydłużenie czasu od kohabitacji do spółkowania oraz zmniejszenie odsetka cięż. Te skutki wynikają ze zwiększenia 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 2910
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna PH 102
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki:

25 mg:

Żelaza tlenek czerwony i żółty (E172)

Hypromeloza 2910 (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400,
Żółcień pomarańczowa (E110)

100 mg:

Żelaza tlenek żółty (E172)
Hypromeloza 2910 (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400

200 mg:

Hydroksypropyloceluloza (E463)
Hypromeloza 2910 (E464)
Talk
Tytanu dwutlenek (E171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczyste blistry PVC/aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

25 mg: 30 lub 100 tabletek (po 10 tabletek w blistrze).

100 mg, 200 mg: 30, 60 lub 100 tabletek (po 10 tabletek w blistrze).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

25 mg: 18635
100 mg: 18636
200 mg: 18637

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.08.2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.10.2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

07.10.2021