

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BONOGREN SR, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
BONOGREN SR, 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
BONOGREN SR, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Bonogren SR 200 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 200 mg kwetiapiny (*quetiapinum*) w postaci kwetiapiny fumaranu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza 56,84 mg.

Bonogren SR 300 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 300 mg kwetiapiny (*quetiapinum*) w postaci kwetiapiny fumaranu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza 85,26 mg.

Bonogren SR 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 400 mg kwetiapiny (*quetiapinum*) w postaci kwetiapiny fumaranu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza 113,68 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Bonogren SR 200 mg: białe lub białawe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki o przedłużonym uwalnianiu o długości 15,2 mm, szerokości 7,7 mm i grubości 4,8 mm, z wytłoczonym napisem „200” na jednej stronie.

Bonogren SR 300 mg: białe lub białawe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki o przedłużonym uwalnianiu o długości 18,2 mm, szerokości 8,2 mm i grubości 5,4 mm, z wytłoczonym napisem „300” na jednej stronie.

Bonogren SR 400 mg: białe lub białawe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki o przedłużonym uwalnianiu o długości 20,7 mm, szerokości 10,2 mm i grubości 6,3 mm, z wytłoczonym napisem „400” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Bonogren SR jest wskazany w leczeniu:

- schizofrenii,
- choroby afektywnej dwubiegunowej:
 - z epizodami maniakalnymi o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego,
 - z epizodami ciężkiej depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej,
 - zapobiegawczo w nawrotach choroby afektywnej dwubiegunowej u pacjentów z epizodami maniakalnymi lub depresyjnymi, którzy odpowiadali klinicznie na leczenie kwetiapiną,

- leczeniu epizodów ciężkiej depresji u pacjentów z ciężkim zaburzeniem depresyjnym (ang. *Major Depressive Disorder*, MDD), jako terapia wspomagająca, jeśli odpowiedź na monoterapię przeciwdepresyjną była mniej niż optymalna (patrz punkt 5.1). Przed rozpoczęciem leczenia, lekarz powinien wziąć pod uwagę profil bezpieczeństwa kwetiapiny (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dla każdego wskazania istnieje inny schemat dawkowania. Należy zatem upewnić się, że pacjenci otrzymają jasne informacje dotyczące prawidłowego dawkowania w ich stanie chorobowym.

Bonogren SR o mocy 50 mg w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu lub 150 mg w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu nie jest dostępny na rynku. W takich dawkach na rynku dostępne są inne produkty lecznicze zawierające kwetiapinę.

Dorośli

W leczeniu schizofrenii i umiarkowanych do ciężkich epizodów manii związanych z chorobą dwubiegunową

Produkt leczniczy Bonogren SR powinien być podawany co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem. Dobowa dawka na początku leczenia wynosi 300 mg w dniu 1. i 600 mg w dniu 2. Zalecana dawka wynosi 600 mg na dobę, jednakże w klinicznie uzasadnionych przypadkach dawkę można zwiększyć do 800 mg na dobę. Dawkę należy dostosować w zakresie efektywnej dawki od 400 mg do 800 mg na dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta. W leczeniu podtrzymującym w schizofrenii dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Leczenie ciężkich epizodów depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej

Produkt leczniczy Bonogren SR należy podawać przed snem. Całkowita dawka dobową w pierwszych czterech dniach leczenia wynosi 50 mg (Dzień 1.), 100 mg (Dzień 2.), 200 mg (Dzień 3.) i 300 mg (Dzień 4.). Zalecana dawka dobową to 300 mg. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano dodatkowych korzyści w grupie przyjmującej do 600 mg w porównaniu z grupą przyjmującą 300 mg (patrz punkt 5.1). Jednak u niektórych pacjentów korzystne może być podawanie 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarza doświadczonego w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. Badania kliniczne wykazały, że u indywidualnych pacjentów, u których zachodzi obawa o tolerancję produktu leczniczego, można rozważyć zmniejszenie dawki do wartości minimalnej wynoszącej 200 mg.

Zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej

W celu zapobiegania nawrotom epizodów manii, mieszanych lub depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej u pacjentów, u których zaobserwowano reakcję na leczenie kwetiapiną stanów ostrych choroby afektywnej dwubiegunowej, należy kontynuować leczenie tą samą dawką leku podawaną przed snem. Dawka może być dostosowana w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta, w zakresie od 300 mg do 800 mg. Ważne, aby w leczeniu podtrzymującym stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Terapia wspomagająca w leczeniu ciężkich epizodów depresyjnych w przebiegu ciężkiego zaburzenia depresyjnego (MDD)

Produkt leczniczy Bonogren SR powinien być stosowany przed snem. Dawka dobową rozpoczynającą terapię wynosi 50 mg dnia 1. i 2. oraz 150 mg dnia 3. i 4. W krótkoterminowych badaniach klinicznych działanie przeciwdepresyjne obserwowano po dawkach 150 i 300 mg na dobę w terapii wspomagającej (z amitryptyliną, bupropionem, cytalopramem, duloksetyną, escitalopramem, fluoksetyną, paroksetyną, sertralina i wenlafaksyną - patrz punkt 5.1) i 50 mg na dobę w monoterapii. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po stosowaniu większych dawek. Dlatego lekarz powinien zapewnić stosowanie najmniejszej skutecznej dawki, zaczynając leczenie od dawki 50 mg na dobę. Stwierdzenie potrzeby zwiększenia dawki ze 150 mg do 300 mg na dobę powinno być oparte na indywidualnej ocenie stanu pacjenta.

Zmiana terapii z kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu

W celu ułatwienia dawkowania pacjentom stosującym kwetiapinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, w dawkach podzielonych, możliwa jest zmiana terapii na produkt leczniczy Bonogren SR, z podaniem całkowitej równoważnej dawki dobowej raz na dobę. Konieczne może być indywidualne dostosowanie dawki.

Osoby w podeszłym wieku

Podobnie jak inne przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne produkty lecznicze, kwetiapinę należy stosować ostrożnie u osób w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie podawania. Zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji u indywidualnego pacjenta, tempo zwiększania dawki kwetiapiny może być wolniejsze, a dobową dawką terapeutyczną mniejsza niż u młodszych pacjentów. U pacjentów w podeszłym wieku średni klirens kwetiapiny z osocza był mniejszy o 30% do 50% w porównaniu z młodszymi pacjentami.

U osób w podeszłym wieku leczenie należy rozpoczynać od dawki wynoszącej 50 mg na dobę. Następnie dawkę można zwiększać o 50 mg na dobę do dawki skutecznej, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

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

Skuteczność i bezpieczeństwo nie zostały ocenione u pacjentów w wieku powyżej 65 lat z epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

Dzieci i młodzież

Kwetiapiny nie należy stosować u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących stosowania w tej grupie wiekowej. Dostępne dane z kontrolowanych placebo badań klinicznych przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 oraz 5.2.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Bonogren SR u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie podawania leku. U pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby początkowa dawka powinna wynosić 50 mg na dobę. Dawka może być zwiększana o 50 mg na dobę, aż do uzyskania skutecznej dawki, zależnie od reakcji klinicznej i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Bonogren SR powinien być podawany raz na dobę, bez pokarmu. Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich dzielić, żuć ani kruszyć.

4.3 Przeciwwskazania

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

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie inhibitorów cytochromu P450 3A4, takich jak: inhibitory proteazy wirusa HIV, leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Ponadto, lekarze powinni rozważyć ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z samobójstwem po nagłym przerwaniu leczenia kwetiapiną, ze względu na znane czynniki ryzyka leczonej choroby.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywana jest kwetiapina mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń związanych z samobójstwem. Ponadto, zaburzenia te mogą współwystępować z epizodami ciężkiej depresji. U pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z epizodami ciężkiej depresji.

Podczas leczenia należy uważnie obserwować pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia związane z samobójstwem w wywiadzie lub przejawiających znacznego stopnia skłonności samobójcze przed rozpoczęciem leczenia, ponieważ należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych. Metaanaliza badań klinicznych kontrolowanych placebo, przeprowadzonych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych, wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów poniżej 25 lat w porównaniu z placebo.

Należy ściśle obserwować pacjentów, w szczególności tych z grupy wysokiego ryzyka zwłaszcza na początku terapii i w przypadku zmiany dawki. Należy ostrzec pacjentów (i ich opiekunów) o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowania lub myśli

samobójcze oraz nietypowe zmiany w zachowaniu oraz o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem w razie wystąpienia tych objawów.

Krótkoterminowe badania kliniczne kontrolowane placebo z udziałem pacjentów z epizodami ciężkiej depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych dorosłych pacjentów (w wieku poniżej 25 lat), którzy byli leczeni kwetiapiną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 3,0% vs 0%). U pacjentów z ciężkim zaburzeniem depresyjnym biorących udział w badaniach klinicznych ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych u młodych pacjentów (w wieku poniżej 25 lat) wynosiło 2,1% (3/144) w grupie leczonej kwetiapiną i 1,3% (1/75) w grupie otrzymującej placebo. Populacyjne badanie retrospektywne dotyczące stosowania kwetiapiny w leczeniu pacjentów z epizodami ciężkiej depresji wykazało zwiększone ryzyko samookaleczenia i samobójstwa u pacjentów w wieku od 25 do 64 lat bez historii samookaleczeń podczas stosowania kwetiapiny z innymi lekami przeciwdepresyjnymi.

Ryzyko zaburzeń metabolicznych

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

Objawy pozapiramidowe

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem dorosłych pacjentów leczonych z powodu ciężkich epizodów depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej i ciężkiego zaburzenia depresyjnego, stosowanie kwetiapiny wiązało się ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych (ESP) w porównaniu do częstości ich występowania u pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Stosowanie kwetiapiny związane było z rozwojem akatyzzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub wyczerpującym niepokojem ruchowym oraz potrzebą ruchu, której często towarzyszy niezdolność do siedzenia lub stania w miejscu. Wystąpienie tych objawów jest bardziej prawdopodobne w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których rozwiną się te objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Dyskinezy późne

W razie wystąpienia objawów dyskinezy późnej należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia kwetiapią. Objawy dyskinezy późnej mogą się nasilić, a nawet pojawić się po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Senność i zawroty głowy

Leczenie kwetiapią związane jest z sennością i objawami z nią związanymi, takimi jak sedacja (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej, objawy te pojawiały się zazwyczaj w ciągu trzech pierwszych dni leczenia i miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci doświadczający senności o ciężkim nasileniu mogą wymagać częstszych wizyt kontrolnych przez co najmniej 2 tygodnie od wystąpienia objawów senności lub do czasu poprawy i może być konieczne rozważenie przerwania leczenia.

Niedociśnienie ortostatyczne

Leczenie kwetiapią wiązało się z niedociśnieniem ortostatycznym i związanymi z nim zawrotami głowy (patrz punkt 4.8), które, podobnie jak senność, występują zwykle w początkowym okresie zwiększania dawki. Może to zwiększać ryzyko wystąpienia przypadkowego zranienia (upadku), zwłaszcza w populacji osób starszych. Dlatego należy zalecić pacjentom zachowanie ostrożności, dopóki nie zapoznają się w pełni z możliwymi działaniami produktu leczniczego.

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

Zespół bezdechu sennego

Zespół bezdechu sennego obserwowano u pacjentów leczonych kwetiapiną. U pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwdepresyjne działające na ośrodkowy układ nerwowy, u pacjentów z bezdechem sennym w wywiadzie lub narażonych na wystąpienie bezdechu sennego, tj. u pacjentów z nadwagą lub otyłych oraz u pacjentów płci męskiej, kwetiapina powinna być stosowana z ostrożnością.

Napady drgawkowe

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały różnicy w częstości napadów drgawkowych u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Brak danych na temat częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów z padaczką w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego jest związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym również kwetiapiny (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej. W razie wystąpienia tych objawów należy przerwać podawanie kwetiapiny i zastosować odpowiednie leczenie.

Zespół serotoninowy

Jednoczesne podawanie produktu Bonogren SR i innych leków serotoninergicznych, takich jak inhibitory MAO, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (SNRI) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne może powodować zespół serotoninowy, który może zagrażać życiu (patrz punkt 4.5).

Jeśli leczenie w skojarzeniu z innymi lekami serotoninergicznym jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważne obserwowanie pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i podczas zwiększania dawki. Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe.

Jeśli podejrzewa się wystąpienie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu leczniczego, w zależności od nasilenia objawów.

Ciężka neutropenia i agranulocytoza

W badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny obserwowano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba granulocytów obojętnochłonnych we krwi $<0,5 \times 10^9/l$). Większość przypadków ciężka neutropenia wystąpiła w ciągu kilku miesięcy od rozpoczęcia terapii kwetiapiną. Nie wykazano wyraźnego związku z dawką produktu leczniczego. W okresie po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu odnotowano przypadki zgonu. Do możliwych czynników ryzyka związanych z neutropenią należą: istniejąca mała liczba białych krwinek (WBC) oraz neutropenia polekowa w wywiadzie. Jednakże, w niektórych przypadkach neutropenia wystąpiła u pacjentów bez istniejących wcześniej czynników ryzyka. U pacjentów, u których liczba neutrofilów wynosi $<1,0 \times 10^9/l$, leczenie kwetiapiną należy przerwać. Pacjentów należy obserwować celem wykrycia objawów zakażenia oraz należy kontrolować liczbę neutrofilów (dopóki ich liczba nie przekroczy $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

U pacjentów z zakażeniem lub gorączką należy rozważyć możliwość wystąpienia neutropenii, szczególnie gdy brak ewidentnego czynnika (czynników) predysponującego, i należy zastosować odpowiednie postępowanie kliniczne.

Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłaszania wystąpienia objawów wskazujących na agranulocytozę lub zakażenie (np. gorączka, osłabienie, senność, ból gardła) na każdym etapie leczenia kwetiapiną. U tych pacjentów należy bezzwłocznie oznaczyć liczbę białych krwinek WBC oraz bezwzględną liczbę neutrofilów (ANC), szczególnie w przypadku braku czynników predysponujących.

Działanie przeciwocholinergiczne (muskarynowe)

Norkwetiapina, czynny metabolit kwetiapiny, wykazuje umiarkowane do silnego powinowactwo do różnych podtypów receptorów muskarynowych. Przyczynia się to do występowania działań niepożądanych świadczących o działaniu przeciwocholinergicznym podczas stosowania kwetiapiny w zalecanych dawkach, w skojarzeniu z innymi lekami mającymi działanie przeciwocholinergiczne oraz w razie przedawkowania. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki o działaniu przeciwocholinergicznym (muskarynowym). Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zdiagnozowanym zatrzymaniem moczu lub zatrzymaniem moczu w wywiadzie, klinicznie istotnym przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością jelit lub podobnymi chorobami, zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub jaskrą z wąskim kątem przesączania (patrz punkty 4.5, 4.8, 5.1 i 4.9).

Interakcje

Patrz także punkt 4.5.

W razie zastosowania kwetiapiny jednocześnie z lekami silnie indukującymi enzymy wątrobowe, np. karbamazepiną lub fenytoiną, stężenie kwetiapiny w osoczu może ulec wyraźnemu zmniejszeniu, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących leki pobudzające działanie enzymów wątrobowych leczenie kwetiapiną można rozpocząć wyłącznie, jeśli lekarz stwierdzi, że korzyści ze stosowania kwetiapiny przeważają nad ryzykiem odstawienia terapii lekami indukującymi enzymy wątrobowe. Ważne, aby wszelkie zmiany dotyczące leków indukujących enzymy wątrobowe następowały stopniowo oraz by w razie potrzeby zastąpiono te leki lekami nieindukującymi enzymów wątrobowych (np. sodu walproinianem).

Masa ciała

U pacjentów leczonych kwetiapiną obserwowano przyrost masy ciała. Przyrost masy ciała należy monitorować i postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Hiperglikemia

Podczas leczenia kwetiapiną rzadko zgłaszano przypadki hiperglikemii i (lub) rozwój lub nasilenie objawów cukrzycy sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym kilka przypadków zgonów (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano wcześniejszy przyrost masy ciała, który może być czynnikiem predysponującym. Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego zalecane jest odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego. Pacjenci stosujący jakiegokolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym kwetiapinę, powinni być obserwowani pod względem wystąpienia oznak i objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą lub dużym jej ryzykiem powinni być regularnie kontrolowani pod względem zmian stężenia glukozy w krwi. Należy regularnie monitorować masę ciała pacjenta.

Lipidy

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

Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych oraz podczas leczenia kwetiapiną zgodnie ze wskazaniem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, nie wykazano trwałego wydłużenia odstępu QT

związanego ze stosowaniem kwetiapiny. Po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu, odnotowano wydłużenie odstępu QT po zastosowaniu produktu leczniczego w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) i po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, przepisując kwetiapinę pacjentom z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy również zachować ostrożność w przypadku przepisywania kwetiapiny łącznie z lekami, które powodują wydłużenie odstępu QT, albo równocześnie z lekami neuroleptycznymi, szczególnie u osób w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, hipertrofią serca, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

Zapalenie mięśnia sercowego i kardiomiopatia

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu 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 niepożądane reakcje skórne (SCAR)

W związku z leczeniem kwetiapiną bardzo rzadko raportowano ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCAR), zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), reakcję na produkt leczniczy z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS), które mogą stanowić zagrożenie dla życia lub powodować zgon. Ciężkie niepożądane reakcje skórne objawiają się poprzez kombinację następujących symptomów: rozległa wysypka skórna lub złuszczone zapalenie skóry, wysoka temperatura ciała, limfadenopatia i możliwa eozynofilia. Jeżeli u pacjenta wystąpią symptomy wskazujące na ciężką niepożądaną reakcję skórną, należy niezwłocznie przerwać podawanie kwetiapiny i rozważyć leczenie alternatywne.

Odstawienie leku

Po nagłym zaprzestaniu podawania kwetiapiny opisywano ostre objawy wycofania leku, takie jak bezsenność, nudności, ból głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Zaleca się stopniowe wycofywanie leku przez okres przynajmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami psychotycznymi związanymi z demencją

Kwetiapina jest niewskazana dla osób leczonych z powodu psychozy powiązanej z demencją.

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo przeprowadzonych na populacji pacjentów cierpiących na demencję, przyjmujących atypowe leki przeciwpsychotyczne stwierdzono trzykrotny wzrost ryzyka wystąpienia naczyniowo-mózgowych zdarzeń niepożądanych. Mechanizm odpowiedzialny za podwyższenie ryzyka jest nieznany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka u pacjentów przyjmujących inne leki przeciwpsychotyczne lub w innych populacjach pacjentów. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

Metaanaliza badań nad atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi wykazała, że pacjenci w podeszłym wieku, z zaburzeniami psychotycznymi związanymi z demencją, są obciążeni zwiększonym ryzykiem zgonu w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. W dwóch 10-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo na tej samej populacji pacjentów (n = 710), średnia wieku: 83 lata (zakres: 56-99 lat), śmiertelność pacjentów leczonych kwetiapiną wynosiła 5,5% w porównaniu z 3,2% w grupie placebo. Przyczyny śmierci pacjentów były różne, odpowiadały spodziewanym dla tej populacji.

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

Retrospektywne badanie populacyjne obejmujące zastosowanie kwetiapiny w leczeniu pacjentów z epizodami ciężkiej depresji wykazało zwiększone ryzyko zgonu podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów w wieku > 65 lat. Zależność ta nie występowała, gdy z analizy usuwano pacjentów z chorobą Parkinsona. Należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest przepisywana pacjentom w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona.

Zaburzenia połykania

W związku ze stosowaniem kwetiapiny odnotowano zaburzenia połykania (patrz punkt 4.8). Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc.

Zaparcia i niedrożność jelit

Zaparcia stanowią czynnik ryzyka niedrożności jelit. Podczas stosowania kwetiapiny zgłaszano zaparcia i niedrożność jelit (patrz punkt 4.8). Obejmuje to przypadki zgonów pacjentów znajdujących się w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia niedrożności jelit, w tym tych, którzy otrzymywali jednocześnie wiele leków zmniejszających perystaltykę jelit i/lub mogli nie zgłaszać objawów zaparcia. Pacjenci z zaparciem/niedrożnością jelit powinni przebywać pod ścisłą kontrolą lekarską.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE)

Podczas leczenia lekami przeciwpsychotycznymi zgłaszano przypadki występowania żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ang. *venous thromboembolism*, VTE). Ponieważ u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka zakrzepicy z zatorami w układzie żylnym, należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia kwetiapiną.

Zapalenie trzustki

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zapalenia trzustki. Ze zgłoszeń odnotowanych po wprowadzeniu do obrotu wynika, że choć nie wszystkie przypadki były powiązane z czynnikami ryzyka, to u wielu pacjentów występowały czynniki ryzyka zapalenia trzustki, takie jak: podwyższone stężenie triglicerydów (patrz punkt 4.4), kamienie żółciowe oraz spożywanie alkoholu.

Informacje dodatkowe

Dane na temat stosowania kwetiapiny w połączeniu z sodu walproinianem lub litem w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów manii są ograniczone; niemniej jednak, terapia łączona była dobrze tolerowana (patrz punkty 4.8 oraz 5.1). Dane wykazały działanie addytywne w trzecim tygodniu.

Niewłaściwe stosowanie i nadużywanie

Zgłaszano przypadki niewłaściwego stosowania i nadużywania. Zaleca się ostrożność podczas przepisywania kwetiapiny pacjentom z uzależnieniem od alkoholu lub leków w wywiadzie.

Laktoza

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Kwetiapina oddziałuje na ośrodkowy układ nerwowy, należy zatem zachować ostrożność podczas jej stosowania w połączeniu z innymi produktami leczniczymi, które również oddziałują na ośrodkowy układ nerwowy oraz z alkoholem.

Kwetiapinę należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z produktami leczniczymi serotoninerгіcznymi, takimi jak inhibitory MAO, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, ze względu na zwiększone ryzyko zespołu serotoninowego, stanu potencjalnie zagrażającego życiu (patrz punkt 4.4).

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

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest enzymem w głównej mierze odpowiedzialnym za przemianę kwetiapiny katalizowaną przez cytochrom P450. W badaniu interakcji przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach, równoczesne podawanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem - inhibitorem

CYP3A4, spowodowało 5- do 8-krotne zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej (stężenia kwetiapiny w osoczu, mierzonej jako AUC – ang. *area under curve*). Na tej podstawie wykazano, że jednoczesne stosowanie kwetiapiny z inhibitorami CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się również spożywania soku grejpfrutowego podczas stosowania kwetiapiny.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dawek wielokrotnych, prowadzonych w celu ustalenia farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed leczeniem i podczas leczenia karbamazepiną (lekiem indukującym enzymy wątrobowe), jednoczesne podanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Powodowało to zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej na kwetiapinę (mierzonej jako AUC) do średnio 13% wartości występujących po podaniu samej kwetiapiny; u niektórych pacjentów obserwowano jeszcze silniejszy efekt. Wynikiem tej interakcji może być mniejsze stężenie kwetiapiny w osoczu, co może mieć wpływ na skuteczność terapii kwetiapiną.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z fenytoiną (innym lekiem indukującym enzymy mikrosomalne) powoduje znaczące zwiększenie klirensu kwetiapiny o ok. 450%. U pacjentów otrzymujących lek indukujący enzymy wątrobowe, rozpoczęcie leczenia kwetiapiną może nastąpić wyłącznie wtedy, kiedy lekarz stwierdzi, że korzyść z przyjmowania kwetiapiny przewyższa ryzyko wycofania leków indukujących enzymy wątrobowe. Ważne, by wszelkie zmiany w związku z lekami indukującymi enzymy wątrobowe następowały stopniowo oraz by w razie potrzeby zastąpiono te leki innymi lekami niepobudzającymi enzymów (np. walproinianem sodu) (patrz punkt 4.4).

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

Po jednoczesnym zastosowaniu kwetiapiny z przeciwpyschotycznymi lekami: rysperydonem lub haloperydolem, parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się istotnie. Jednoczesne podawanie kwetiapiny i tiorydazyny powoduje zwiększenie klirensu kwetiapiny o ok. 70%.

Parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się podczas jednoczesnego zastosowania cymetydyny.

Parametry farmakokinetyczne litu nie zmieniają się po jednoczesnym zastosowaniu z kwetiapiną.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu porównującym stosowanie litu i kwetiapiny oraz placebo i kwetiapiny u dorosłych pacjentów z ostrą manią, w grupie stosującej lit łącznie z kwetiapiną obserwowano wyższą częstotliwość występowania zdarzeń pozapiramidowych (w szczególności drżenia), senności i przyrostu masy ciała niż w grupie stosującej kwetiapinę łącznie z placebo (patrz punkt 5.1).

Parametry farmakokinetyczne sodu walproinianu i kwetiapiny nie zmieniają się w stopniu istotnym klinicznie po jednoczesnym stosowaniu. W retrospektywnym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży otrzymujących sodu walproinian, kwetiapinę lub oba leki, większą częstość występowania leukopenii i neutropenii odnotowano w grupie przyjmującej skojarzone leczenie w porównaniu do grupy monoterapeutycznej.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z produktami leczniczymi powszechnie stosowanymi w chorobach układu sercowo-naczyniowego.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują zaburzenia równowagi elektrolitowej lub wydłużenie odstępu QT.

Zgłaszano przypadki wystąpienia fałszywie dodatnich wyników testów immunologicznych dla enzymu metadonu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów, którzy przyjmowali kwetiapinę. Zaleca się potwierdzenie wątpliwego wyniku badania immunologicznego z zastosowaniem odpowiedniej techniki chromatograficznej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Pierwszy trymestr

Umiarkowana liczba publikowanych danych dotyczących stosowania kwetiapiny w czasie ciąży (pomiędzy 300 a 1000 przypadków zakończonych ciąż), włączając indywidualne zgłoszenia i niektóre badania obserwacyjne, nie wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia wad rozwojowych spowodowanych leczeniem. Jednakże, na podstawie wszystkich dostępnych danych, nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Z tego powodu kwetiapina może być stosowana w czasie ciąży wyłącznie wówczas, jeżeli ewentualne korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko.

Trzeci trymestr

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym kwetiapiny) w trzecim trymestrze ciąży, są narażone na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, włącznie z objawami pozapiramidowymi i (lub) objawami odstawienia, które mogą mieć różne nasilenie i czas trwania po porodzie. Zgłaszano wystąpienie pobudzenia, hipertonii, hipotonii, drżenia, senności, niewydolności oddechowej lub zaburzeń odżywiania. W związku z tym noworodki powinny pozostawać pod uważną obserwacją.

Karmienie piersią

W oparciu o bardzo ograniczone dane z opublikowanych sprawozdań dotyczących przenikania kwetiapiny do mleka ludzkiego, trudno określić rzeczywistą skalę tego zjawiska podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych. Ze względu na brak szczegółowych danych, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać terapię kwetiapiną biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Wpływ kwetiapiny na płodność u ludzi nie był oceniany. Działanie związane z podwyższonym stężeniem prolaktyny obserwowano u szczurów, lecz wyniki te nie odnoszą się bezpośrednio do ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na wpływ kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy, nie zaleca się wykonywania czynności wymagających zwiększonej uwagi. Dlatego pacjentom odradza się prowadzenie pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych, dopóki nie zostanie ustalona indywidualna podatność pacjenta na działanie produktu leczniczego.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas stosowania kwetiapiny ($\geq 10\%$) to: senność, zawroty głowy, ból głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, objawy odstawienia, zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie cholesterolu LDL), zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL, przyrost masy ciała, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i objawy pozapiramidowe.

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

Poniższa tabela (Tabela 1) przedstawia częstość działań niepożądanych występujących podczas leczenia kwetiapiną, zgodnie z formatem zalecanym przez III Grupę Roboczą CIOMS (Council for

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych związana z leczeniem kwetiapiną

Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z poniższym: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Zmniejszone stężenie hemoglobiny ²²	Leukopenia ^{1, 28} , zmniejszona liczba neutrofilów, zwiększona liczba eozynofilów ²⁷	Neutropenia ¹ trombocytopenia, iedokrwistość, zmniejszona liczba płytek krwi ¹³	Agranulocyt oza ²⁶		
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			Nadwrażliwość (w tym skórne reakcje alergiczne)		Reakcje anafilaktyczne ⁵	
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>		Hiperprolaktynemia ¹⁵ , zmniejszenie stężenia całkowitej T ₄ ²⁴ , zmniejszenie stężenia wolnej T ₄ ²⁴ , zmniejszenie stężenia całkowitej T ₃ ²⁴ , zwiększenie stężenia TSH ²⁴	Zmniejszenie stężenia wolnej T ₃ ²⁴ niedoczynność tarczycy ²¹		Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy ^{10, 30} , zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL) ^{11,30} , zmniejszenie	Zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia glukozy we krwi do stanu hiperglikemii ^{6,30}	Hiponatremia ¹⁹ , cukrzyca ^{1, 5} , nasilenie istniejącej cukrzycy	Zespół metaboliczny ²⁹		

	stężenia frakcji HDL cholesterolu ^{1,7,30} , zwiększenie masy ciała ^{8,12}					
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Nietypowe sny i koszmary senne, myśli i zachowania samobójcze ²⁰		Somnambulizm i związane z nim reakcje, takie jak mówienie przez sen oraz zaburzenie odżywiania związane ze snem		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	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}			
<i>Zaburzenia oka</i>		Niewyraźne widzenie				
<i>Zaburzenia serca</i>		Tachykardia ⁴ , kołatania serca ²³	Wydłużenie odstępu QT ^{1,12,18} , bradykardia ³²			Kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Niedociśnienie ortostatyczne ^{4,16}		Żyłna choroba zakrzepowozatorowa ¹		Udar ³³
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		Duszność ²³	Zapalenie błony śluzowej nosa			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Zaparcia, niestrawność, wymioty ²⁵	Zaburzenia połykania ⁷	Zapalenie trzustki ¹ , niedrożność jelit		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy ³ , zwiększenie aktywności gamma-GT ³	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT) w surowicy ³	Żółtaczka ⁵ , zapalenie wątroby		

<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>					Obrzęk naczynio-ruchowy ⁵ , zespół Stevensa – Johnsona ⁵	Toksyczne, martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy, wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), zapalenie naczyń krwionośnych skóry
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe 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>			Zaburzenia funkcji seksualnych	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia miesiączkowania		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Objawy odstawienia ^{1, 9}	Łagodna postać astenii, obrzęk obwodowy, drażliwość, gorączka		Złośliwy zespół neuroleptyczny ¹ , hipotermia		
<i>Badania diagnostyczne</i>				Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi ¹⁴		

1. Patrz punkt 4.4
2. Zazwyczaj w ciągu dwóch pierwszych tygodni leczenia może wystąpić senność i zasadniczo ustępuje wraz z kontynuacją leczenia kwetiapiną.
3. U niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę zaobserwowano bezobjawowy wzrost aktywności aminotranferaz (AlAT, AspAT) (od wartości prawidłowej do $\geq 3X$ ULN w dowolnym czasie) w surowicy oraz aktywności enzymu gamma-GT. Te wzrosty aktywności miały charakter przemijający w trakcie kontynuowania leczenia kwetiapiną.

4. Jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych blokujących receptory α_1 -adrenergiczne, kwetiapina może często indukować niedociśnienie ortostatyczne, związane z zawrotami głowy, tachykardią oraz, u niektórych pacjentów, z omdleniami, szczególnie w początkowej fazie dostosowywania dawki (patrz punkt 4.4).
5. Obliczenie częstości tych działań niepożądanych zostało wykonane jedynie w oparciu o dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu.
6. Stężenie glukozy we krwi na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) lub stężenie glukozy we krwi po posiłku ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) w co najmniej w jednym badaniu.
7. Wzrost częstości występowania zaburzeń połykania związany ze stosowaniem kwetiapiny w porównaniu do placebo obserwowano jedynie w badaniach klinicznych dotyczących depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.
8. W oparciu o wzrost masy ciała o $>7\%$ w stosunku do wartości wyjściowej. Występuje głównie w pierwszych tygodniach leczenia u dorosłych pacjentów.
9. Najczęściej występującymi objawami odstawienia stwierdzanymi w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, ból głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i rozdrażnienie. Częstość tych reakcji znacząco się zmniejszyła po 1 tygodniu od zakończenia terapii.
10. Stężenie triglicerydów ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) u pacjentów ≥ 18 lat lub ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) u pacjentów <18 lat w co najmniej w jednym badaniu.
11. Stężenie cholesterolu ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) u pacjentów ≥ 18 lat lub ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) u pacjentów <18 lat w co najmniej w jednym badaniu. Bardzo często stwierdzano wzrost stężenia cholesterolu LDL o ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l). Średnia zmiana wśród pacjentów, u których obserwowano wzrost, wynosiła 41,7 mg/dl (1,07 mmol/l).
12. Patrz tekst poniżej.
13. Liczba płytek krwi $\leq 100 \times 10^9/l$ w co najmniej w jednym badaniu.
14. W oparciu o raporty działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, niezwiązane 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 dowolnym czasie.
16. Może prowadzić do upadków.
17. Cholesterol frakcji HDL: <40 mg/dl (1,025 mmol/l) u mężczyzn, <50 mg/dl (1,282 mmol/l) u kobiet w dowolnym czasie.
18. Częstość występowania u pacjentów z przesunięciem odstępu QT z <450 ms do >450 ms, ze wzrostem o >30 msek. W badaniach kontrolowanych placebo z użyciem kwetiapiny średnia zmiana i częstość występowania u pacjentów z przesunięciem odstępu QT do poziomu wartości istotnej klinicznie są podobne w grupie stosującej kwetiapinę i placebo.
19. Przesunięcie od >132 mmol/l do ≤ 132 mmol/l w co najmniej w jednym badaniu.
20. Przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych zgłaszane były podczas terapii kwetiapiną lub niedługo po przerwaniu leczenia (patrz punkt 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 jeden raz u 11% pacjentów przyjmujących kwetiapinę we wszystkich badaniach klinicznych, w tym w badaniach otwartych. U tych pacjentów, średnie zmniejszenie maksymalnego stężenia hemoglobiny w dowolnym czasie wynosiło -1,50 g/dl.
23. Zgłaszano wraz z towarzyszącą tachykardią, zawrotami głowy, niedociśnieniem ortostatycznym i (lub) z chorobą serca/układu oddechowego.
24. Na podstawie zmiany wartości początkowej do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym momencie we wszystkich badaniach. Zmiany stężenia całkowitej T_4 , wolnej T_4 , całkowitej T_3 i wolnej T_3 są zdefiniowane jako $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l), a zmiana stężenia TSH jako >5 mIU/l w każdym momencie pomiaru.
25. Na podstawie zwiększonej częstości wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).
26. Na podstawie zmiany liczby neutrofilów od $\geq 1,5 \times 10^9/l$ w warunkach wyjściowych do $<0,5 \times 10^9/l$ w dowolnym momencie podczas leczenia oraz w oparciu o wyniki pacjentów z ciężką neutropenią ($<0,5 \times 10^9/l$) oraz zakażeniem w czasie wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny (patrz punkt 4.4).

27. Na podstawie zmiany wartości początkowej do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym momencie po rozpoczęciu badania we wszystkich próbach. Zmiany liczby eozynofiliów są zdefiniowane jako $> 1 \times 10^9$ komórek/l w dowolnym momencie leczenia.
28. Na podstawie zmiany wartości początkowej do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym momencie po rozpoczęciu badania we wszystkich próbach. Zmiany liczby białych krwinek są zdefiniowane jako $\leq 3 \times 10^9$ komórek/l w dowolnym momencie leczenia.
29. Na podstawie doniesień dotyczących zdarzeń niepożądanych w postaci zespołu metabolicznego we wszystkich badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny.
30. U niektórych pacjentów w badaniach klinicznych obserwowano pogorszenie więcej niż jednego czynnika metabolicznego: masy ciała, stężenia glukozy i lipidów we krwi (patrz punkt 4.4).
31. Patrz punkt 4.6.
32. Może występować podczas rozpoczynania lub na początku leczenia i wiązać się z niedociśnieniem i (lub) omdleniami. Częstość ustalono na podstawie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych dotyczących bradykardii i związanych z nią zdarzeń obserwowanych we wszystkich badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny.
33. Na podstawie pojedynczego retrospektywnego nierandomizowanego badania epidemiologicznego.

Podczas stosowania leków neuroleptycznych zgłaszano przypadki wydłużenia dostępu QT, arytmii komorowej, nagłego niewyjaśnionego zgonu, zatrzymania akcji serca, „torsades de pointes”, które uznaje się za działania związane z tą grupą leków.

Dzieci i młodzież

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

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

Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z poniższym: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Zwiększenie stężenia prolaktyny ¹	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie 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): $> 20 \mu\text{g/l}$ ($> 869,56 \text{ pmol/l}$) u mężczyzn, $> 26 \mu\text{g/l}$ ($> 1\,130,428 \text{ pmol/l}$) u kobiet w dowolnym momencie. U mniej niż u 1% pacjentów nastąpił wzrost stężenia prolaktyny do $> 100 \text{ g/l}$.

2. Na podstawie zmian istotnych klinicznie wartości progowych (wg kryteriów z Narodowych Instytutów Zdrowia) lub wzrostu skurczowego ciśnienia krwi o >20 mmHg lub wzrost rozkurczowego ciśnienia krwi o >10 mmHg w dowolnym w czasie dwóch (3-6 tygodni) badań kontrolowanych placebo u dzieci i młodzieży.
3. Uwaga: częstość występowania jest zgodna z obserwowaną u dorosłych, ale może wynikać z innych uwarunkowań klinicznych niż u dorosłych.
4. Patrz punkt 5.1.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Na ogół objawy przedmiotowe i podmiotowe wynikały z zaostżenia znanych działań farmakologicznych substancji czynnej, takich jak: senność i sedacja, tachykardia, niedociśnienie tętnicze i działanie przeciwcholinergiczne.

Przedawkowanie może prowadzić do: wydłużenia odstępu QT, drgawek, stanu padaczkowego, rabdomiolizy, niewydolności oddechowej, zatrzymania moczu, splątania, majaczenia i (lub) pobudzenia, śpiączki oraz zgonu.

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

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

Postępowanie w razie przedawkowania

Nie istnieje swoiste antidotum dla kwetiapiny. W razie ciężkiego zatrucia należy uwzględnić możliwość zażycia kilku różnych produktów leczniczych. Pacjent powinien być leczony na oddziale intensywnej terapii. Zaleca się uzyskać i utrzymać drożność dróg oddechowych, zapewnić odpowiednie natlenowanie i wentylację, monitorowanie i podtrzymywanie czynności układu sercowo-naczyniowego.

Zgodnie z danymi literaturowymi, pacjentów z delirium i pobudzeniem oraz stwierdzonym zespołem przeciwcholinergicznym można leczyć fizostyginą w dawce 1-2 mg (pod stałą kontrolą EKG). Ze względu na potencjalny negatywny wpływ fizostygminy na przewodzenie w sercu, nie jest to zalecane jako standardowe leczenie. Fizostyginę można stosować, jeżeli u pacjenta nie występują żadne nieprawidłowości w zapisie EKG. Nie należy stosować fizostygminy w razie zaburzeń rytmu serca, bloku serca jakiegokolwiek stopnia lub poszerzenia zespołu QRS.

Mimo, że nie badano zapobiegania wchłaniania po przedawkowaniu, w ciężkich zatruciach może być wskazane płukanie żołądka wykonane w ciągu jednej godziny od spożycia, jeśli to możliwe. Należy również rozważyć podanie węgla aktywnego.

W przypadku przedawkowania kwetiapiny, oporne na leczenie niedociśnienie tętnicze należy leczyć środkami takimi, jak dożylnie płyny i/lub środki sympatykomimetyczne. Należy unikać stosowania adrenaliny i dopaminy, ponieważ beta-stymulacja może nasilić niedociśnienie w przypadku wywołanej przez kwetiapinę blokady receptorów alfa adrenergicznych.

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

Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską aż do powrotu do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpyschotyczne, diazepiny, oksazepiny, tiazepiny i oksepyny
Kod ATC: N05A H04

Mechanizm działania

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpyschotycznym. Kwetiapina oraz jej czynny metabolit występujący w osoczu ludzkim, norkwetiapina, wchodzi w interakcje z wieloma receptorami neuroprzekazników. Kwetiapina i norkwetiapina wykazują powinowactwo do receptora serotoninowego (5HT₂) oraz do receptorów dopaminowych (D₁ i D₂) w mózgu. Uważa się, że takie połączenie antagonistycznego oddziaływania na receptory, przy bardziej wybiórczym działaniu na receptory 5HT₂ w porównaniu do receptorów dopaminowych D₂, odpowiada za właściwości przeciwpyschotyczne i niską zdolność kwetiapiny do wywoływania niepożądanych objawów pozapiramidowych (EPS) w porównaniu do typowych leków przeciwpyschotycznych.

Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują zauważalnego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, lecz mają duże powinowactwo do receptorów histaminergicznych oraz α 1-adrenergicznych i umiarkowane powinowactwo do receptorów α 2-adrenergicznych. Kwetiapina wykazuje również niskie lub brak powinowactwa do receptorów muskarynowych, podczas gdy norkwetiapina wykazuje średnie do wysokiego powinowactwa do różnych receptorów muskarynowych, co może tłumaczyć działanie przeciwholinergiczne (muskarynowe). Hamowanie przez norkwetiapinę czynnika transportującego norepinefrynę (NET) oraz jej częściowe oddziaływanie agonistyczne na receptory 5HT_{1A} może przyczyniać się do skuteczności terapeutycznej kwetiapiny, jako leku przeciwdepresyjnego.

Działanie farmakodynamiczne

Kwetiapina wykazuje aktywność w testach aktywności przeciwpyschotycznej, takich jak test odruchu warunkowego unikania. Hamuje również działanie agonistów dopaminy mierzone metodami behawioralnymi lub elektrofizjologicznymi, oraz podnosi stężenie metabolitów dopaminowych - neurochemicznego wskaźnika blokady receptora D₂.

W przedklinicznych badaniach predykcyjnych, w których oceniano ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych wykazano, że kwetiapina wykazuje inne działanie niż typowe leki przeciwpyschotyczne i charakteryzuje się atypowym profilem działania. Długotrwałe przyjmowanie kwetiapiny nie powoduje nadwrażliwości receptora dopaminowego D₂. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie kateptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D₂. Podczas długotrwałego podawania kwetiapina wykazuje selektywność wobec układu limbicznego - wywołuje

blok depolaryzacyjny neuronów mezolimbicznych A10, lecz nie neuronów układu nigrostriatalnego A9, zawierających dopaminę. W następstwie doraźnego lub długotrwałego podawania, kwetiapina w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małp z rodzaju *Cebus* uwrażliwionych działaniem haloperydolu lub nieprzyjmujących wcześniej żadnych produktów leczniczych (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia

Skuteczność kwetiapiny w leczeniu schizofrenii została potwierdzona w 6-tygodniowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów ze schizofrenią spełniających kryteria DSM-IV (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) oraz w jednym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem pacjentów ze stabilną klinicznie schizofrenią leczonych kwetiapiną, w którym kwetiapinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu zamieniono na kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

W badaniu kontrolowanym placebo, pierwszorzędnym punktem końcowym badania była zmiana oceny w skali PANSS (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*) w momencie ukończenia badania w porównaniu do oceny w chwili włączenia do badania. Stosowanie kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 400 mg na dobę, 600 mg na dobę i 800 mg na dobę skutkowało istotną statystycznie poprawą objawów psychiatrycznych w porównaniu z placebo. Działanie to było większe w przypadku stosowania dawek 600 mg i 800 mg w porównaniu z dawką 400 mg.

W 6-tygodniowym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów przyjmujących kwetiapinę, z oceną skutków zmiany produktu leczniczego, pierwszorzędnym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, u których obserwowano brak skuteczności, tj. przerwali udział w badaniu z powodu braku skuteczności lub u których całościowa ocena w skali PANSS zwiększyła się o 20% lub więcej od wizyty randomizacyjnej w porównaniu do którejkolwiek wizyty. U pacjentów, których stan ustabilizowano stosując kwetiapinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach od 400 mg do 800 mg, skuteczność leczenia była utrzymana po zmianie na równoważną dawkę dobową kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, stosowaną raz na dobę.

W długotrwałym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z ustabilizowaną schizofrenią, którzy przez 16 tygodni przyjmowali kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w ramach terapii podtrzymującej, kwetiapina wykazała większą skuteczność w zapobieganiu nawrotom niż placebo. Szacowane ryzyko nawrotu po 6 miesiącach leczenia wynosiło 14,3% w grupie leczonej kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu do 68,2% w grupie otrzymującej placebo. Średnia dawka wynosiła 669 mg. Podczas leczenia kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przez okres do 9 miesięcy (mediana 7 miesięcy) nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych. W szczególności, podczas długotrwałego stosowania kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, nie wzrosła liczba zgłaszanych pozapiramidowych działań niepożądanych i przypadków przyrostu masy ciała.

Choroba dwubiegunowa

W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano kwetiapinę w monoterapii w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, wykazano większą skuteczność kwetiapiny niż placebo w redukcji objawów maniakalnych po 3 i po 12 tygodniach leczenia. Znaczącą skuteczność kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo wykazano w kolejnym trzytygodniowym badaniu. Kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu podawana była w dawkach w zakresie od 400 mg do 800 mg na dobę, przy średniej dawce wynoszącej około 600 mg na dobę. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny z walproinianem sodu lub solami litu w leczeniu ostrych, umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych w 3-cim oraz 6-tym tygodniu są ograniczone, jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez

pacjentów. Dane z badań klinicznych wykazały, iż w trzecim tygodniu występuje efekt addycyjny. Drugie badanie nie wykazało efektu addycyjnego w szóstym tygodniu.

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z epizodami depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I lub II, kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 300 mg na dobę wykazała większą skuteczność niż placebo w zmniejszaniu wskaźnika w skali MADRS (ang. *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*).

W czterech, trwających 8 tygodni, dodatkowych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich epizodami depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I lub II, kwetiapina w dawkach 300 mg lub 600 mg była znamienne skuteczniejsza niż placebo w odniesieniu do istotnych miar wyników: średniej poprawy według skali MADRS i odpowiedzi zdefiniowanej jako co najmniej 50% poprawa łącznej punktacji w skali MADRS w porównaniu do wartości wyjściowych. Nie stwierdzono różnicy w wielkości odpowiedzi pomiędzy grupami pacjentów otrzymujących kwetiapinę w dawkach odpowiednio 300 mg oraz 600 mg.

W fazie kontynuacji leczenia w obu powyższych badaniach wykazano, że długotrwałe leczenie pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na stosowanie kwetiapiny w dawce 300 mg lub 600 mg, było bardziej skuteczne (w porównaniu z placebo) w odniesieniu do objawów depresji, ale nie w odniesieniu do objawów maniakalnych.

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przeciwdziałania nawrotom, w których oceniano kwetiapinę w połączeniu z lekami stabilizującymi nastrój 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 jakiejkolwiek zmiany nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego). Kwetiapinę podawano dwa razy dziennie w dawce łącznej od 400 mg do 800 mg na dobę w terapii skojarzonej z litem lub walproinianem.

W 6-tygodniowym randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem litu i kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu oraz placebo i kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych pacjentów z ostrym stanem maniakalnym, różnica w YMRS pomiędzy grupą przyjmującą dodatkowo lit, a grupą przyjmującą dodatkowo placebo wyniosła 2,8 punktu, a różnica w odsetku pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (odpowiedź określono jako 50% poprawę YMRS względem wartości wyjściowej), wyniosła 11% (79% w grupie stosującej lit vs. 68% w grupie, która otrzymała placebo).

Podczas jednego badania długookresowego (leczenie trwające do 2 lat) oceniającego zapobieganie nawrotom u pacjentów z epizodami manii, depresji lub mieszanymi kwetiapina okazała się skuteczniejsza niż placebo w odniesieniu do wydłużenia czasu do nawrotu jakiejkolwiek zmiany nastroju (maniakalnego, depresyjnego lub mieszanego) u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu I. Liczba pacjentów z epizodem zmiany nastroju wynosiła 91 (22,5%) w grupie otrzymującej kwetiapinę, 208 (51,5%) w grupie otrzymującej placebo i 95 (26,1%) w grupie leczonej litem. U pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie kwetiapiną, porównanie ciągłego leczenia kwetiapiną z wynikami leczenia po zmianie na lit nie wykazało wydłużenia czasu do nawrotu zmienionego nastroju.

Epizody ciężkiej depresji w przebiegu ciężkiego zaburzenia depresyjnego

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

Nie oceniono długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia wspomagającego u pacjentów z ciężkim zaburzeniem depresyjnym. Jednakże, u pacjentów dorosłych ustalono długoterminową skuteczność oraz bezpieczeństwo monoterapii (patrz poniżej). Opisane poniżej badania prowadzono przy użyciu kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w monoterapii, jednak należy podkreślić, że kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest wskazana wyłącznie do stosowania w leczeniu skojarzonym.

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

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

W krótkoterminowym (9 tygodni) badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów w podeszłym wieku (od 66 do 89 lat) bez choroby otępiennej, ale z ciężkim zaburzeniem depresyjnym, kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, dawkowana elastycznie w zakresie od 50 mg do 300 mg na dobę, wykazała większą skuteczność niż placebo w ograniczaniu objawów depresyjnych, co wykazano przez poprawę ogólnych wyników w skali MADRS (średnia zmiana LS w stosunku do placebo równa 7,54). W tym badaniu pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przyjmowali 50 mg kwetiapiny na dobę w dniach 1.-3.; dawka mogła być zwiększona do 100 mg na dobę w 4. dniu oraz do 150 mg na dobę w 8. dniu. Następnie dawka mogła być zwiększana do 300 mg na dobę, zależnie od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta. Średnia dawka kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosiła 160 mg na dobę. Tolerancja na kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu stosowaną raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku, z pominięciem objawów pozapiramidowych (patrz punkt 4.8 i „Bezpieczeństwo kliniczne” poniżej), była porównywalna do obserwowanej u osób dorosłych (18 – 65 lat). Odsetek pacjentów randomizowanych w wieku powyżej 75 lat wynosił 19%.

Bezpieczeństwo stosowania

W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nad leczeniem schizofrenii i manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie otrzymującej kwetiapinę była zbliżona do częstości w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 8,0% w grupie przyjmującej placebo; mania w przebiegu choroby dwubiegunowej: 11,2% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 11,4% w grupie przyjmującej placebo). W krótkoterminowych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z ciężkim zaburzeniem depresyjnym i chorobą dwubiegunową afektywną obserwowano wyższą częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie leczonej kwetiapiną w porównaniu z grupą stosującą placebo. W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych leczenia depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% w grupie otrzymującej kwetiapinę w porównaniu do 3,8% w grupie placebo. W krótkoterminowych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii w leczeniu ciężkich zaburzeń depresyjnych, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% w grupie przyjmującej kwetiapinę w postaci o przedłużonym uwalnianiu i 3,2% w grupie przyjmującej placebo. W krótkoterminowym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z zastosowaniem kwetiapiny

w monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej kwetiapinę w postaci o przedłużonym uwalnianiu i 2,3% w grupie przyjmującej placebo. Zarówno w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, jak i ciężkiego zaburzenia depresyjnego, częstość poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzi, zaburzeń pozapiramidowych, drżenia, dyskinezy, dystonii, niepokoju, mimowolnych skurczy mięśni, pobudzenia psychoruchowego i sztywności mięśni) nie przekraczała 4% w żadnej z badanych grup.

W krótkoterminowych (trwających od 3 do 8 tygodni) kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem stałej dawki kwetiapiny (w zakresie od 50 mg na dobę do 800 mg na dobę), średni przyrost masy ciała u pacjentów leczonych kwetiapiną wynosił od 0,8 kg dla dawki dobowej 50 mg do 1,4 kg dla dawki dobowej 600 mg (z mniejszym przyrostem masy ciała dla dawki dobowej wynoszącej 800 mg), w porównaniu z przyrostem masy ciała o 0,2 kg u pacjentów, którym podawano placebo. Odsetek pacjentów leczonych kwetiapiną, u których nastąpił przyrost masy ciała $\geq 7\%$ wynosił od 5,3% dla dawki dobowej 50 mg do 15,5% dla dawki dobowej 400 mg (z mniejszym przyrostem masy ciała po podaniu dawek dobowych 600 i 800 mg), w porównaniu z 3,7% u pacjentów otrzymujących placebo.

6-tygodniowe, randomizowane badanie z zastosowaniem litu i kwetiapiny w porównaniu z placebo i kwetiapiną z udziałem dorosłych pacjentów z ostrą manią wskazało, że połączenie kwetiapiny z litem prowadzi do większej liczby działań niepożądanych (63% względem 48% dla kwetiapiny w skojarzeniu z placebo). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wykazały większą częstość występowania objawów pozapiramidowych zgłoszonych u 16,8% pacjentów otrzymujących uzupełniającą lit i u 6,6% pacjentów otrzymujących uzupełniającą placebo, z których większość dotyczyła drżenia, zgłaszanego u 15,6% pacjentów w grupie otrzymującej uzupełniającą lit i u 4,9% pacjentów w grupie przyjmującej uzupełniającą placebo. Częstość występowania senności była większa w grupie przyjmującej kwetiapinę z litem (12,7%) w porównaniu z grupą przyjmującą kwetiapinę z placebo (5,5%). Ponadto, u większego odsetka pacjentów stosujących terapię skojarzoną kwetiapiny z litem (8,0%) zaobserwowano pod koniec leczenia przyrost masy ciała ($\geq 7\%$) niż w grupie pacjentów przyjmujących kwetiapinę z placebo (4,7%).

Przeprowadzono długoterminowe badania kliniczne dotyczące przeciwdziałaniu nawrotom z okresem otwartej próby (w zakresie od 4 do 36 tygodni), podczas których pacjenci byli leczeni kwetiapiną, następnie randomizowano okres odstawienia, podczas którego pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup stosujących kwetiapinę lub placebo. U pacjentów randomizowanych do otrzymywania kwetiapiny, średni przyrost masy ciała w okresie otwartej próby wynosił 2,56 kg, a do 48 tygodnia okresu randomizowanego, średni przyrost masy ciała wynosił 3,22 kg, w porównaniu z wyjściową wartością okresu otwartej próby. U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej placebo, średni przyrost masy ciała w okresie otwartej próby wynosił 2,39 kg, a od 48 tygodnia okresu randomizowanego średni wzrost masy ciała wynosił 0,89 kg, w porównaniu z wyjściową wartością okresu otwartej próby.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo wśród pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychiatrycznymi związanymi z demencją, częstość występowania niepożądanych mózgowo - naczyniowych zdarzeń na 100 pacjentolat nie była większa u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów przyjmujących placebo.

We wszystkich krótkoterminowych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ częstość wystąpienia przynajmniej jednorazowej zmiany wartości liczby neutrofilów do $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 1,9% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę i 1,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania zmian do wartości $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ była taka sama (0,2%) u pacjentów leczonych kwetiapiną, jak u pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z aktywnym komparatorem) u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ częstość wystąpienia przynajmniej jednorazowej zmiany wartości liczby

neutrofilów do wartości $<1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 2,9% i do wartości $<0,5 \times 10^9/l$ wynosiła 0,21% u pacjentów leczonych kwetiapiną.

Podczas leczenia kwetiapiną występowało zależne od dawki zmniejszenie stężenia hormonów tarczycy. Częstość występowania zmian stężenia TSH wynosiła 3,2% w przypadku kwetiapiny w porównaniu do 2,7% w grupie placebo. Częstość występowania wzajemnych, potencjalnie klinicznie istotnych zmian stężenia zarówno T_3 lub T_4 , jak i TSH w tych badaniach była rzadka, a obserwowane zmiany stężenia hormonów tarczycy nie były związane z klinicznymi objawami niedoczynności tarczycy. Maksymalne zmniejszenie całkowitej oraz wolnej T_4 było obserwowane w pierwszych sześciu tygodniach leczenia kwetiapiną, bez dalszego spadku w toku długotrwałego leczenia. W około 2/3 wszystkich przypadków zaprzestanie leczenia kwetiapiną skutkowało odwróceniem skutków działania leku na stężenie całkowitej i wolnej T_4 , niezależnie od czasu trwania leczenia.

Zaćma/zmętnienie soczewki

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi, w którym oceniano wpływ kwetiapiny na powstawanie zaćmy (200-800 mg na dobę) w porównaniu z rysperydonem (2-8 mg), odsetek pacjentów ze zwiększonym stopniem zmętnienia soczewek nie był większy w grupie leczonej kwetiapiną (4%) w porównaniu z grupą otrzymującą rysperydon (10%); pacjenci otrzymywali badane leki przez okres co najmniej 21 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo kwetiapiny oceniano w 3-tygodniowym kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym leczenia manii ($n = 284$ pacjentów z USA, w wieku 10-17 lat). U około 45% pacjentów dodatkowo zdiagnozowano ADHD. Ponadto przeprowadzono 6-tygodniowe kontrolowane placebo badanie dotyczące leczenia schizofrenii ($n = 222$ pacjentów w wieku 13-17 lat). Z obu badań wykluczono pacjentów, którzy nie zareagowali na leczenie kwetiapiną. Leczenie kwetiapiną rozpoczynano od dawki 50 mg na dobę, w drugim dniu dawkę zwiększono do 100 mg na dobę, następnie dawkę zwiększano do dawki docelowej (w leczeniu manii: 400-600 mg na dobę; w leczeniu schizofrenii: 400-800 mg na dobę) zwiększając dawkę o 100 mg na dobę, w dwóch lub trzech dawkach.

W badaniu dotyczącym leczenia manii różnica w średniej zmianie LS (algorytm najmniejszych kwadratów) w stosunku do wartości wyjściowych w całkowitej skali *Young Mania Rating Scale* - YMRS (grupa aktywna minus grupa placebo) wynosiła -5,21 dla kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę oraz -6,56 dla kwetiapiny w dawce 600 mg na dobę. Wskaźnik pacjentów reagujących na leczenie (poprawa wyniku w skali YMRS o $\geq 50\%$) wynosił 64% dla kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę, 58% dla kwetiapiny w dawce 600 mg na dobę i 37% dla grupy otrzymującej placebo.

W badaniu dotyczącym schizofrenii różnica średniej zmiany LS w stosunku do wartości wyjściowych dla całkowitego wyniku w skali PANSS (grupa aktywna minus grupa placebo) wynosiła -8,16 dla kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę i -9,29 dla kwetiapiny w dawce 800 mg na dobę. Stosowanie niskich dawek kwetiapiny (400 mg na dobę), jak również dawek wysokich (800 mg na dobę), nie okazało się skuteczniejsze niż placebo w odniesieniu do pacjentów, u których uzyskano redukcję o $\geq 30\%$ całkowitego wyniku w skali PANSS w stosunku do wartości wyjściowych. Zarówno w przypadku badań dotyczących manii, jak i schizofrenii stosowanie wyższych dawek związane było z niższym wskaźnikiem odpowiedzi.

W trzecim krótkoterminowym kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej skuteczność nie została udowodniona.

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

Bezpieczeństwo kliniczne

W opisanych powyżej krótkoterminowych badaniach pediatrycznych z zastosowaniem kwetiapiny, wskaźniki występowania objawów pozapiramidowych w grupie aktywnej względem placebo wynosiły 12,9% w porównaniu z 5,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 3,6% względem 1,1% w badaniu dotyczącym manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, i 1,1% w porównaniu z 0% w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Wskaźniki przyrostu masy ciała o $\geq 7\%$ od wyjściowej masy ciała w grupie aktywnej względem placebo wynosiły 17% w porównaniu z 2,5% w badaniach dotyczących schizofrenii i manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, i 13,7% w porównaniu z 6,8% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Wskaźniki zdarzeń związanych z samobójstwem w grupie aktywnej względem placebo wynosiły 1,4% w porównaniu z 1,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 1,0% względem 0% w badaniu dotyczącym manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, i 1,1% w porównaniu z 0% w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Podczas przedłużonej fazy obserwacji po zakończeniu leczenia w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej zaobserwowano dwa dodatkowe zdarzenia związane z samobójstwem; w chwili zdarzenia jeden z pacjentów przyjmował kwetiapinę.

Bezpieczeństwo długoterminowe

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskano z 26-tygodniowego otwartego badania stanowiącego kontynuację badań krótkoterminowych ($n = 380$ pacjentów), z zastosowaniem kwetiapiny w dawkach od 400 mg do 800 mg na dobę, dostarczyło dodatkowych danych na temat bezpieczeństwa. U dzieci i młodzieży zgłaszano wzrost ciśnienia krwi, natomiast zwiększenie apetytu, objawy pozapiramidowe oraz podwyższenie stężenia prolaktyny w surowicy obserwowano z większą częstością u dzieci i młodzieży niż u dorosłych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 4.8). W odniesieniu do przyrostu masy ciała, po uwzględnieniu korekty względem prawidłowego wzrostu w dłuższym czasie, jako miarę zmiany istotnej klinicznie uznano zwiększenie wskaźnika masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI) o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego w stosunku do wartości wyjściowych wskaźnika. U 18,3% pacjentów leczonych kwetiapiną przez co najmniej 26 tygodni powyższe kryterium zostało spełnione.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym kwetiapina jest dobrze wchłaniana. Maksymalne stężenia kwetiapiny i norkwetiapiny w osoczu występują po około 6 godzinach od zastosowania kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (T_{max}). Ustabilizowane maksymalne stężenie molowe czynnego metabolitu - norkwetiapiny wynosi 35% stężenia kwetiapiny.

Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa i proporcjonalna do dawek aż do dawki 800 mg podawanej raz na dobę. Powierzchnia pola pod krzywą (AUC) dla kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu podawanej raz na dobę i takiej samej dawki dobowej kwetiapiny fumaranu (kwetiapina w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu), podawanej dwa razy na dobę, jest porównywalna, ale maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest o 13% mniejsze w stanie stacjonarnym. Porównując kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu do kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, AUC metabolitu – norkwetiapiny jest mniejsze o 18%. W badaniu z oceną wpływu pokarmu na biodostępność kwetiapiny stwierdzono, że pokarm bogaty w tłuszcze powodował znaczące statystycznie zwiększenie C_{max} i AUC kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, o odpowiednio 50% i 20%. Nie można wykluczyć, że wpływ posiłków wysokotłuszczowych na produkt leczniczy może być większy. W porównaniu, lekki posiłek nie wywierał znaczącego wpływu na C_{max} lub AUC kwetiapiny. Zaleca się, aby kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przyjmowana była raz na dobę bez pokarmu.

Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

Metabolizm

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu znakowanej radioizotopem kwetiapiny w postaci niezmienionej wydalone jest z moczem i kałem mniej niż 5% podanej substancji. Badania *in vitro* wykazały, że głównym enzymem z układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest izoenzym CYP 3A4.

Norkwetiapina jest wytwarzana i usuwana głównie przez CYP3A4.

Ustalono, że kwetiapina i kilka jej metabolitów (włączając norkwetiapinę) są słabymi inhibitorami aktywności ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 *in vitro*. Inhibicję CYP *in vitro* obserwuje się tylko w stężeniach około 5 do 50 razy większych niż obserwowane u ludzi w zakresie dawek od 300 do 800 mg na dobę. W związku z tymi wynikami badań *in vitro*, jest mało prawdopodobne, aby jednoczesne stosowanie kwetiapiny z innymi lekami powodowało klinicznie istotne zahamowanie metabolizmu innego leku za pośrednictwem cytochromu P450. Z badań przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że kwetiapina może indukować enzymy cytochromu P450. W celowanym badaniu interakcji u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi nie stwierdzono jednak zwiększenia aktywności cytochromu P 450 po podaniu kwetiapiny.

Eliminacja

Okresy półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i norkwetiapiny wynoszą odpowiednio około 7 i 12 godzin. Około 73% znakowanego radioaktywnie produktu leczniczego było wydalone w moczu, a 21% w kale, przy czym mniej niż 5% całkowitej radioaktywności pochodziło z niezmienionego produktu leczniczego. Średnia frakcja molowa podanej dawki w postaci wolnej kwetiapiny i czynnego metabolitu w osoczu ludzkim, norkwetiapiny, wydalana w moczu wynosi <5%.

Specjalne grupy pacjentów

Płeć

Nie stwierdza się różnic farmakokinetyki kwetiapiny u mężczyzn i kobiet.

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

U osób z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min/1,73 m²) średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% jednak poszczególne wartości klirensu mieściły się w zakresie właściwym dla pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Przeanalizowano dane z badań farmakokinetycznych przeprowadzonych z udziałem 9. dzieci w wieku od 10 do 12 lat i 12 młodych pacjentów, leczonych ustaloną dawką kwetiapiny wynoszącą 400 mg dwa razy na dobę. W stanie stacjonarnym znormalizowane względem dawki stężenia kwetiapiny w osoczu u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) były na ogół zbliżone do wartości mierzonych u dorosłych, chociaż C_{max} u dzieci było w górnej granicy zakresu obserwowanego u dorosłych. Wartości AUC i C_{max} dla czynnego metabolitu – norkwetiapiny, były wyższe o około (odpowiednio) 62% i 49% u dzieci (w wieku od 10 do 12 lat) oraz 28% i 14% u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat), w porównaniu z osobami dorosłymi.

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono oznak genotoksyczności. W badaniach laboratoryjnych u zwierząt po dawkach mogących mieć znaczenie kliniczne obserwowano następujące zmiany, które jak dotychczas nie zostały potwierdzone w długoterminowych badaniach klinicznych:

U szczurów obserwowano odkładanie pigmentu w tarczycy; u małp *Cynomolgus* występowała hipertrofia komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego, zmniejszenie stężenia T_3 w osoczu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny oraz zmniejszenie liczby krwinek białych i czerwonych; u psów zmętnienie soczewki oraz zaćmę (patrz punkt 5.1).

W badaniu toksycznego oddziaływania na zarodek i płód u królików obserwowano zwiększoną częstość występowania skrzywień nadgarstka/kości stępu. Zaburzenie to występowało w obecności wyraźnego oddziaływania kwetiapiny na organizm matki, przejawiającego się zmniejszonym przyrostem masy ciała ciężarnej samicy. Działania te były wyraźnie widoczne dla poziomu ekspozycji u samicy podobnego lub nieco większego niż występujący u ludzi podczas stosowania maksymalnej dawki terapeutycznej. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi jest nieznane.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), typ A
Laktoza
Magnezu stearynian
Maltoza krystaliczna
Talk

Otoczka tabletki:

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko tekturowe zawierające blistry PVC/PCTFE/Aluminium oraz ulotkę dla pacjenta.

Opakowania:

Bonogren, SR 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu: 10, 30, 50, 60, 100 i 180 tabletek

Bonogren, SR 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu: 10, 30, 50, 60, 100 i 180 tabletek

Bonogren, SR 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu: 10, 30, 50, 60, 100 i 180 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vipharm S.A.

ul. A. i F. Radziwiłłów 9

05-850 Ożarów Mazowiecki

tel.: (+4822) 679 5135

fax: (+4822) 678 92 87

e-mail: vipharm@vipharm.com.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.09.2024