

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KETREL XR, 150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 150 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 76 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki z wytłoczonym napisem "AB2" po jednej stronie i gładkie po drugiej.

Tabletka ma długość około 17,4 mm i szerokość około 6,7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

KETREL XR jest wskazany w leczeniu:

- schizofrenii,
- choroby afektywnej dwubiegunowej:
 - w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii w przebiegu choroby dwubiegunowej,
 - w leczeniu epizodów dużej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej,
 - w celu zapobiegania nawrotom epizodów manii lub depresji u pacjentów z chorobą dwubiegunową, którzy uprzednio reagowali na leczenie kwetiapiną
- jako uzupełnienie w leczeniu epizodów dużej depresji u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi (MDD), którzy wykazywali suboptymalną odpowiedź na lek przeciwdepresyjny w monoterapii (patrz punkt 5.1). Przed rozpoczęciem leczenia, lekarz powinien rozważyć profil bezpieczeństwa produktu KETREL XR (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Dorośli

Leczenie schizofrenii i umiarkowanych do ciężkich epizodów manii w przebiegu choroby dwubiegunowej

Produkt KETREL XR należy przyjmować co najmniej godzinę przed posiłkiem. Dawka dobową na początku leczenia wynosi 300 mg w pierwszym dniu oraz 600 mg w drugim dniu. Zalecana dawka dobową wynosi 600 mg, jednakże w przypadkach klinicznie uzasadnionych, dawkę można zwiększyć do 800 mg na dobę. Dawkę należy dostosować w efektywnym zakresie dawek od 400 mg do 800 mg na dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta. W leczeniu podtrzymującym w schizofrenii nie ma konieczności modyfikacji dawki.

Leczenie epizodów dużej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej

Produkt KETREL XR należy przyjmować 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 wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie obserwowano dodatkowych korzyści w grupie przyjmującej do 600 mg w porównaniu

z grupą przyjmującą 300 mg (patrz punkt 5.1). Jednak u niektórych pacjentów korzystne jest stosowanie dawki 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarza doświadczonego w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. Badania kliniczne wykazały, że w przypadku problemów z tolerancją, u niektórych pacjentów można rozważyć zmniejszenie dawki do minimum 200 mg.

Zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej

W celu zapobiegania nawrotom epizodów manii, depresji lub epizodów mieszanych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, u pacjentów, którzy wykazywali odpowiedź na produkt KETREL XR w doraźnym leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, należy kontynuować stosowanie produktu KETREL XR w tej samej dawce podawanej przed snem. Dawka może być modyfikowana w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta, w zakresie od 300 do 800 mg na dobę. Ważne jest, aby w leczeniu podtrzymującym stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Leczenie wspomagające epizodów dużej depresji u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi (MDD)

Produkt KETREL XR należy przyjmować przed snem. Dawka dobową na początku leczenia wynosi 50 mg w dniu 1 i 2, oraz 150 mg w dniu 3 i 4. Działanie przeciwdepresyjne obserwowano dla dawki 150 i 300 mg na dobę w badaniach krótkoterminowych w połączeniu z innymi lekami (amitryptylina, bupropion, cytalopram, duloksetyna, escitalopram, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina i wenlafaksyna - patrz rozdział 5.1) i 50 mg na dobę w krótkoterminowych badaniach z użyciem monoterapii. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przy wyższych dawkach. Lekarz powinien upewnić się, że w leczeniu stosowana jest najmniejsza skuteczna dawka, zaczynając od 50 mg na dobę. Konieczność zwiększenia dawki z 150 do 300 mg na dobę powinna opierać się na indywidualnej ocenie pacjenta.

Zamiana z kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu

W celu ułatwienia dawkowania, pacjentów, którzy są obecnie leczeni dawkami podzielonymi kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, można przestawić na produkt KETREL XR w równoważnej całkowitej dawce dobowej przyjmowanej raz dziennie. Może być konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania.

Osoby w podeszłym wieku

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych i przeciwdepresyjnych, produkt KETREL XR należy stosować ostrożnie u osób w podeszłym wieku, szczególnie na

początku leczenia. Konieczne może być wolniejsze zwiększanie dawki produktu KETREL XR

i stosowanie mniejszej dawki dobowej, niż u młodszych pacjentów. Średni klirens nerkowy kwetiapiny zmniejszał się u pacjentów w podeszłym wieku o 30% do 50% w porównaniu z młodszymi pacjentami. U pacjentów w podeszłym wieku należy rozpoczynać leczenie od dawki 50 mg na dobę. Dawkę można zwiększać o 50 mg na dobę, do uzyskania dawki skutecznej, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta.

U pacjentów w podeszłym wieku z epizodami dużej depresji w przebiegu ciężkich zaburzeń depresyjnych (MDD), leczenie należy rozpocząć od dawki 50 mg na dobę w dniach 1-3, zwiększając do 100 mg na dobę w dniu 4 i 150 mg na dobę w dniu 8. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, zaczynając od 50 mg na dobę. Jeśli na podstawie indywidualnej oceny stanu pacjenta konieczne jest zwiększenie dawki do 300 mg na dobę, nie powinno to nastąpić przed 22 dniem leczenia.

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

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy KETREL XR nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia 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

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

Zaburzenia czynności wątroby

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego produkt leczniczy KETREL XR należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie leczenia. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, leczenie należy rozpoczynać od dawki wynoszącej 50 mg na dobę. Dawkę można zwiększać o 50 mg na dobę, aż do uzyskania dawki skutecznej, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta.

Sposób podawania

Produkt leczniczy KETREL XR należy podawać raz na dobę, bez jedzenia. Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich dzielić, żuć ani kruszyć.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na to, że istnieje kilka wskazań do stosowania produktu leczniczego KETREL XR, należy rozważyć profil bezpieczeństwa produktu w odniesieniu do rozpoznania u danego pacjenta oraz stosowanej dawki.

Nie oceniano długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów

z depresją w terapii wspomagającej. Oceniano jednak długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo u dorosłych pacjentów w monoterapii (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Kwetiapina nie jest zalecana u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia ze względu na brak danych na poparcie stosowania w tej grupie wiekowej. W badaniach klinicznych z kwetiapiną wykazano, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa określonego u dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane u dzieci i młodzieży występują z większą częstością niż u dorosłych (zwiększenie apetytu, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa i omdlenia) lub mogą mieć różne konsekwencje u dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe i drażliwość). Zidentyfikowano jedno działanie niepożądane, którego nie obserwowano wcześniej w badaniach u osób dorosłych (wzrost ciśnienia tętniczego krwi). U dzieci i młodzieży obserwowano również zmiany w badaniach czynności tarczycy.

Ponadto, długoterminowy wpływ leczenia kwetiapiną na bezpieczeństwo, w tym na wzrost i dojrzewanie u dzieci i młodzieży, nie był badany przez okres dłuższy niż 26 tygodni. Nie jest również znany długoterminowy wpływ leczenia na rozwój poznawczy i behawioralny.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży, stosowanie kwetiapiny wiązało się ze zwiększeniem (w porównaniu z placebo) częstości występowania objawów pozapiramidowych (EPS) u chorych ze schizofrenią, manią i depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstw (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej remisji. W związku z tym, że poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia takiej poprawy. Doświadczenia kliniczne wskazują, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Ponadto lekarz powinien uwzględnić potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym zaprzestaniu leczenia kwetiapiną, ze względu na znane czynniki ryzyka związane z leczoną chorobą.

Inne zaburzenia psychiczne, w leczeniu których przepisywana jest kwetiapina, mogą również mieć związek ze wzrostem ryzyka występowania zdarzeń związanych z próbami samobójczymi. Ponadto, z zaburzeniami tymi mogą współistnieć epizody ciężkiej depresji. Z tego względu, podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy stosować te same środki ostrożności, jakie stosuje się podczas leczenia pacjentów z epizodami ciężkiej depresji.

Podczas leczenia należy uważnie obserwować pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia związane z samobójstwem w wywiadzie lub przejawiających znaczny stopień wyobrażenia samobójcze przed rozpoczęciem leczenia, ponieważ są oni narażeni na większe ryzyko 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 roku życia w porównaniu z placebo. Na początku leczenia farmakologicznego oraz w przypadku zmiany dawki należy ściśle obserwować pacjentów, w szczególności tych z grupy wysokiego ryzyka. Należy poinformować pacjentów (i ich opiekunów) o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowania lub myśli samobójcze oraz nietypowe zmiany

w zachowaniu. W przypadku wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza.

W krótkoterminowych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów z epizodami ciężkiej depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych dorosłych pacjentów (w wieku poniżej 25 lat), którzy byli leczeni kwetiapiną, w porównaniu do osób leczonych placebo (odpowiednio 3,0% w porównaniu z 0%). W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z MDD, częstość występowania zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych dorosłych pacjentów (w wieku poniżej 25 roku życia) wynosiła 2,1% (3/144) dla kwetiapiny i 1,3% (1/75) w grupie placebo. Retrospektywne badanie kwetiapiny oparte na obserwacji populacji pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi wykazało zwiększone ryzyko samouszkodzeń i samobójstw u pacjentów w wieku od 25 do 64 lat bez historii samookaleczenia podczas stosowania kwetiapiny z innymi lekami przeciwdepresyjnymi.

Ryzyko zaburzeń metabolicznych

Uwzględniając obserwowane ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmiany masy ciała, stężenia glukozy we krwi (patrz Hiperglikemia) oraz lipidów, które stwierdzano podczas badań klinicznych, podczas rozpoczynania leczenia powinny być oceniane parametry metaboliczne pacjentów, a podczas leczenia powinny być regularnie wykonywane badania kontrolne pod kątem ewentualnych zmian tych parametrów. W przypadku pogorszenia się tych parametrów, należy postępować odpowiednio do stanu klinicznego pacjenta (patrz również punkt 4.8).

Objawy pozapiramidowe

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów leczonych z powodu epizodów dużej depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej i ciężkich zaburzeń depresyjnych, stosowanie kwetiapiny wiązało się ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych (ESP) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.8 i 5.1).

Stosowanie kwetiapiny związane jest z rozwojem akatyzzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub wyczerpującym niepokojem oraz potrzebą ruchu, której często towarzyszy niezdolność do siedzenia lub stania. Wystąpienie tego stanu jest najbardziej prawdopodobne w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły takie objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Dyskineza późna

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

Senność i zawroty głowy

Leczenie kwetiapiną wiąże się z występowaniem senności i związanych z nią objawów, takich jak sedacja (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej, objawy te występowały zazwyczaj w ciągu 3 pierwszych dni leczenia i miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci, u których występuje senność o dużym nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt podczas minimum 2 tygodni od wystąpienia senności lub do czasu poprawy, a także może być rozważana konieczność przerwania leczenia.

Niedociśnienie ortostatyczne

Leczenie kwetiapiną wiąże 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), szczególnie u osób w podeszłym wieku. Dlatego należy zalecić pacjentom zachowanie ostrożności, dopóki nie zapoznają się w pełni z możliwymi działaniami leku.

Kwetiapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu oraz w przypadku innych schorzeń predysponujących do wystąpienia niedociśnienia. Jeśli wystąpi niedociśnienie ortostatyczne, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub bardziej stopniowe zwiększanie dawki leku, szczególnie u pacjentów ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Zespół bezdechu sennego

Zespół bezdechu sennego opisywano u pacjentów leczonych kwetiapiną. U pacjentów, którzy przyjmują jednocześnie leki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy oraz którzy mieli w przeszłości bezdech senny lub są narażeni na wystąpienie bezdechu sennego, np. osoby z nadwagą/otyłością lub mężczyźni, kwetiapina powinna być stosowana z zachowaniem ostrożności.

Napady drgawkowe

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy odnośnie częstości napadów drgawkowych u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Nie ma dostępnych danych na temat częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów z padaczką w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zaleca się ostrożność podczas leczenia pacjentów z drgawkami 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, niestabilność układu autonomicznego i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W razie 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 wystąpiło w ciągu kilku miesięcy od rozpoczęcia leczenia kwetiapiną. Nie stwierdzono zależności od dawki. Po wprowadzeniu do obrotu, w niektórych przypadkach doszło do zgonu. Możliwe czynniki ryzyka neutropenii obejmują małą liczbę leukocytów przed rozpoczęciem leczenia oraz obecność w wywiadzie neutropenii polekowej. Jednakże, w niektórych przypadkach neutropenia wystąpiła u pacjentów bez istniejących czynników ryzyka. Należy przerwać leczenie kwetiapiną, jeśli liczba neutrofilów wynosi $<1,0 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia wczesnych objawów zakażenia oraz kontrolować liczbę neutrofilów (do czasu, kiedy ich liczba przekroczy $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

Neutropenię należy wziąć pod uwagę u pacjentów z zakażeniem lub gorączką, szczególnie w przypadku braku oczywistych czynników predysponujących. W takich przypadkach należy stosować odpowiednie postępowanie, zależne od stanu klinicznego pacjenta.

Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie wystąpienia objawów mogących wskazywać na agranulocytozę lub zakażenie (np. gorączka, osłabienie, senność lub ból gardła) w dowolnym czasie podczas leczenia produktem KETREL XR. U takich pacjentów należy natychmiast sprawdzić liczbę krwinek białych oraz bezwzględną liczbę leukocytów obojętnochłonnych (ANC), szczególnie w przypadku braku czynników predysponujących.

Działanie antycholinergiczne (muskarynowe)

Norkwetiapina, będąca czynnym metabolitem kwetiapiny, wykazuje umiarkowane do silnego powinowactwo do różnych podtypów receptorów muskarynowych. Przyczynia się to do występowania działań niepożądanych związanych z działaniem antycholinergicznym, jeśli kwetiapina jest stosowana w zalecanych dawkach, w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu antycholinergicznym oraz w przypadku przedawkowania. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki o działaniu antycholinergicznym (muskarynowym). Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z występującym aktualnie lub w przeszłości zatrzymaniem moczu, z klinicznie istotnym przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością jelit lub podobnymi schorzeniami, ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub jaskrą (patrz punkty 4.5, 4.8, 5.1 i 4.9).

Interakcje

Patrz również punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnymi induktorami enzymów wątrobowych, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, znacząco zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe leczenie kwetiapiną można rozpocząć tylko wtedy, gdy lekarz uzna, że korzyści ze stosowania kwetiapiny przeważają nad ryzykiem przerwania terapii lekami indukującymi aktywność enzymów wątrobowych. Ważne jest, aby zmiany dotyczące leku indukującego enzymy wątrobowe były dokonywane stopniowo oraz, jeśli to konieczne, zastąpić go lekiem niewpływającym na enzymy wątrobowe (np. walproinian sodu).

Masa ciała

U pacjentów leczonych kwetiapiną obserwowano zwiększenie masy ciała, dlatego należy kontrolować masę ciała 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 zaostrzenie objawów cukrzycy, sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym kilka przypadków zakończonych zgonem (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano wcześniejszy wzrost masy ciała, który może być czynnikiem predysponującym. Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego, zalecane jest odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego. Należy obserwować pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, w tym kwetiapiną, pod kątem objawów hiperglikemii (np. nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierny apetyt i osłabienie). Zaleca się regularne kontrolowanie stężenia glukozy u pacjentów z cukrzycą lub z czynnikami ryzyka cukrzycy, ze względu na możliwość pogorszenia parametrów. Należy regularnie kontrolować masę ciała pacjenta.

Lipidy

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

Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych oraz podczas leczenia kwetiapiną zgodnie ze wskazaniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, nie stwierdzono utrzymującego się zwiększenia odstępu QT. Jednak po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu, obserwowano wydłużenie odstępu QT po 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 chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy również zachować ostrożność w przypadku przepisywania kwetiapiny z lekami, które powodują zwiększenie odstępu QT lub równocześnie z lekami neuroleptycznymi, szczególnie u osób w podeszłym wieku, u 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

Kardiomiopatię i zapalenie mięśnia sercowego zgłaszano podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu (patrz punkt 4.8). U pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii lub zapalenia mięśnia sercowego należy rozważyć przerwanie leczenia kwetiapiną.

Ciężkie skórne reakcje niepożądane

W trakcie leczenia kwetiapiną bardzo rzadko zgłaszano ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczną nekrolizę naskórka (TEN) i reakcję na lek z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Blizny często występują jako połączenie następujących objawów: rozległa wysypka skórna lub złuszczone zapalenie skóry, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych i możliwa eozynofilia. Jeśli pojawią się oznaki i objawy wskazujące na te ciężkie reakcje skórne, należy natychmiast odstawić kwetiapinę i rozważyć alternatywne leczenie.

Objawy odstawienia

Po nagłym zaprzestaniu podawania kwetiapiny opisywano ostre objawy odstawienia, takie jak: bezsenność, nudności, ból głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i rozdrażnienie. Dlatego zaleca się stopniowe odstawianie kwetiapiny przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi związanymi z otępieniem

Kwetiapina nie jest zatwierdzona do leczenia objawów psychotycznych w przebiegu chorób otępiennych.

W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych przeprowadzonych w grupie pacjentów cierpiących na demencję i przyjmujących nietypowe leki przeciwpsychotyczne stwierdzono trzykrotne zwiększenie ryzyka naczyniowo-mózgowych działań niepożądanych. Mechanizm tego zwiększenia ryzyka jest nieznany. Nie można wykluczyć zwiększenia ryzyka u pacjentów przyjmujących inne leki przeciwpsychotyczne lub w innych populacjach pacjentów. U pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru, kwetiapina powinna być stosowana z zachowaniem ostrożności.

Metaanaliza danych dotyczących atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby otępiennej występuje większe ryzyko zgonu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Jednak w dwóch 10-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzonych w tej samej grupie pacjentów (n=710; średnia wieku: 83 lata; zakres: 56-99 lat), śmiertelność w grupie leczonej kwetiapiną wynosiła 5,5%, w porównaniu do 3,2% w grupie otrzymującej placebo. Pacjenci objęci tymi badaniami zmarli z różnych powodów, które odpowiadały przewidywanym przyczynom dla tej populacji.

Osoby w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona/parkinsonizmem

Retrospektywne badanie kwetiapiny oparte na obserwacji populacji pacjentów w podeszłym wieku z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi wykazało zwiększone ryzyko zgonu u pacjentów w wieku > 65 lat leczonych kwetiapiną. Nie obserwowano tego związku po

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

Dysfagia

Podczas leczenia kwetiapiną zgłaszano występowanie zaburzeń połykania (patrz punkt 4.8). Kwetiapina powinna być stosowana z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc.

Zaparcia i niedrożność jelit

Zaparcie stanowi czynnik ryzyka wystąpienia niedrożności jelit. Podczas leczenia kwetiapiną zgłaszano występowanie zaparć i niedrożności jelit (patrz punkt 4.8, Działania niepożądane). Dotyczy to również przypadków śmiertelnych u pacjentów z większym ryzykiem wystąpienia niedrożności jelit, między innymi tych, którzy otrzymują jednocześnie inne leki zmniejszające perystaltykę jelit i (lub) którzy mogą nie zgłaszać objawów zaparcia. U pacjentów z niedrożnością jelit należy stosować ściśle monitorowanie stanu klinicznego i wdrożyć intensywną opiekę medyczną.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka ŻChZZ, toteż przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia kwetiapiną należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka ŻChZZ oraz podjąć odpowiednie działania profilaktyczne.

Zapalenie trzustki

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki zapalenia trzustki. Wśród doniesień po wprowadzeniu do obrotu (choć nie wszystkie przypadki były obciążone czynnikami ryzyka) u wielu pacjentów stwierdzano czynniki o znanym związku z zapaleniem trzustki, takie jak zwiększone stężenie triglicerydów (patrz punkt 4.4), kamicę żółciową i spożywanie alkoholu.

Dodatkowe informacje

Dane na temat stosowania kwetiapiny w połączeniu z solą sodową kwasu walproinowego lub litem w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów manii są ograniczone, jednakże leczenie skojarzone było dobrze tolerowane (patrz punkt 4.8 oraz 5.1). Dane wykazały efekt addytywny w trzecim tygodniu.

Laktoza

Produkt leczniczy KETREL XR zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkie, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Nieprawidłowe stosowanie i nadużywanie.

Zgłaszano przypadki nieprawidłowego stosowania oraz nadużywania leku. Należy zachować ostrożność przepisując lek pacjentom z historią nadużywania leków i alkoholu w wywiadzie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na wpływ kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z innymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy oraz z alkoholem.

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

Głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest CYP 3A4. W badaniu interakcji przeprowadzonym u zdrowych ochotników, jednoczesne stosowanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) i ketokonazolu, będącego inhibitorem CYP3A4, spowodowało 5-8-krotne zwiększenie AUC dla kwetiapiny. Na tej podstawie, jednoczesne stosowanie kwetiapiny i inhibitorów CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się także spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia kwetiapiną.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dawek wielokrotnych, prowadzonych w celu oceny farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed leczeniem i podczas leczenia karbamazepiną (lek indukujący enzymy wątrobowe), jednoczesne podanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Powodowało to zmniejszenie ekspozycji układowej na kwetiapinę (mierzonej przez AUC) średnio do 13% ekspozycji występującej po podaniu samej kwetiapiny; u niektórych pacjentów obserwowano jeszcze większy efekt. W wyniku tej interakcji, stężenie kwetiapiny w osoczu może być mniejsze, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną. Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (innego leku indukującego enzymy mikrosomalne) powodowało znaczne zwiększanie klirensu kwetiapiny o około 450%. U pacjentów otrzymujących leki pobudzające enzymy wątrobowe, rozpoczęcie leczenia kwetiapiną może nastąpić wyłącznie wtedy, kiedy lekarz uzna, że korzyści z przyjmowania kwetiapiny przewyższają ryzyko związane z przerwaniem stosowania leku indukującego enzymy wątrobowe. Ważne, aby wszelkie zmiany stosowania leku indukującego enzymy wątrobowe były stopniowe, a jeśli zachodzi taka potrzeba, aby był on zastąpiony lekiem, który nie pobudza enzymów wątrobowych (np. walproinian sodu) (patrz punkt 4.4).

Parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniały się znacząco podczas jednoczesnego stosowania z lekiem przeciwdepresyjnym - imipraminą (znanym inhibitorem CYP2D6) lub fluoksetyną (znanym inhibitorem CYP3A4 i CYP2D6).

Parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniały się znacząco podczas jednoczesnego stosowania z lekami przeciwpsychotycznymi - rysperydonem lub haloperydolem. Jednoczesne podawanie kwetiapiny i tiorydazyny powodowało zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmieniła się podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną.

Farmakokinetyka litu nie ulegała zmianie podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu oceniającym stosowanie litu i kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu do placebo oraz kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych pacjentów z ostrymi epizodami manii, obserwowano wyższą częstotliwość występowania zdarzeń pozapiramidowych (w szczególności drżenia), senności i zwiększenia masy ciała w grupie otrzymującej lit jako leczenie uzupełniające, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo jako leczenie uzupełniające (patrz punkt 5.1).

Podczas jednoczesnego stosowania walproinianu sodu i kwetiapiny, parametry farmakokinetyczne nie zmieniają się w stopniu istotnym klinicznie. Badanie retrospektywne

dzieci i młodzieży przyjmujących walproinian, kwetiapinę lub oba leki wykazało większą częstość występowania leukopenii i neutropenii w grupie otrzymującej leczenie skojarzone, w porównaniu z każdą z grup monoterapii.

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

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z lekami, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe lub wydłużać odstę QT.

Zgłaszano przypadki fałszywie dodatnich wyników badania immunologicznego dla metadonu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów, którzy przyjmowali kwetiapinę. Zaleca się potwierdzenie wątpliwego wyniku badania immunologicznego przy użyciu odpowiedniej techniki chromatograficznej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Pierwszy trymestr

Umiarkowana liczba opublikowanych danych na temat ciąż z narażeniem na kwetiapinę (tj. od 300 do 1000 zakończonych ciąż), w tym indywidualne doniesienia 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 ostatecznych wniosków na ten temat. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozród (patrz punkt 5.3). Z tego względu kwetiapina powinna być stosowana w ciąży tylko, jeśli korzyści z jej stosowania usprawiedliwiają potencjalne ryzyko.

Trzeci trymestr

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym kwetiapiny) podczas trzeciego trymestru ciąży są narażone na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) objawów odstawienia o różnym nasileniu i czasie trwania od porodu. Zgłaszano występowanie pobudzenia, hipertonii, hipotonii, drżenia, senności, niewydolności oddechowej lub zaburzeń przyjmowania pokarmu. W związku z tym noworodki powinny być uważnie obserwowane.

Karmienie piersią

W oparciu o bardzo ograniczone dane z opublikowanych doniesień na temat przenikania kwetiapiny do mleka kobiecego, zakres wydzielania kwetiapiny z mlekiem podczas stosowania dawek terapeutycznych wydaje się niespójny. Ze względu na brak rzetelnych danych, decyzję o tym, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie produktu KETREL XR, należy podjąć uwzględniając korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia.

Płodność

Wpływ kwetiapiny na płodność u ludzi nie był badany. U szczurów obserwowano efekty związane ze zwiększeniem stężenia prolaktyny we krwi, ale wyniki te nie mają bezpośredniego odniesienia do ludzi (patrz punkt 5.3 Dane przedkliniczne).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na działanie wywierane na ośrodkowy układ nerwowy, kwetiapina może zaburzać wykonywanie czynności, które wymagają uwagi. Dlatego pacjentom odradza się prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn, dopóki nie zostanie poznana indywidualna podatność na to działanie leku.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia kwetiapiną ($\geq 10\%$) to: senność, zawroty głowy, ból głowy, suchość w jamie ustnej, objawy odstawienia, zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (szczególnie frakcji LDL), zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie stężenia hemoglobiny oraz objawy pozapiramidowe.

Częstość występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem kwetiapiny przedstawiono poniżej (Tabela 1), zgodnie z formatem zalecanym przez Radę Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych (CIOMS III Working Group, 1995).

Tabela 1. Działania niepożądane związane z leczeniem kwetiapiną

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10\,000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny ²²	Leukopenia ^{1,28} , zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie liczby eozynofili ²⁷	Neutropenia ¹ , małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek ¹³	Agranulocytoza ²⁶		
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			Nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skórne)		Reakcja anafilaktyczna ⁵	
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>		Hiperprolaktynemia ¹⁵ , zmniejszenie stężenia całkowitej T4 ²⁴ , zmniejszenie stężenia wolnej T4 ²⁴ , zmniejszenie stężenia całkowitej T3 ²⁴ , zwiększenie stężenia TSH ²⁴	Zmniejszenie stężenia wolnej T3 ²⁴ , niedoczynność tarczycy ²¹		Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy ^{10,30} Zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (przeważnie frakcji LDL) ^{11,30} Zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu ^{17,30} , zwiększenie masy ciała ^{8,30}	Zwiększenie apetytu, Zwiększenie stężenia glukozy we krwi do poziomu hiperglikemii ^{6,30}	Hiponatremia ¹⁹ , cukrzyca ^{1,5} , Zaostrzenie istniejącej cukrzycy	Zespół metaboliczny ²⁹		
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Niezwykłe sny i koszmary senne, myśli samobójcze i zachowania samobójcze ²⁰		Somnambulizm oraz pokrewne reakcje i zachowania, takie jak mówienie przez sen oraz związane ze snem zaburzenia odżywiania		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Zawroty głowy ^{4,16} ,	Dyzartria	Drgawki ¹ , zespół niespokojnych			

	senność ^{2,16} , ból głowy, objawy pozapiramidowe ^{1, 21}		nóg, późne dyskinezy ^{1,5} , omdlenia ^{4, 16}			
<i>Zaburzenia serca</i>		Częstoskurcz ⁴ , kołatanie serca ²³	Wydłużenie odstępu QT ^{1,12,18} , bradykardia ³²			Kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego
<i>Zaburzenia oka</i>		Niewyraźne widzenie				
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Niedociśnienie ortostatyczne ^{4,16}		Żylna choroba zakrzepowozatorowa ¹		Udar ³⁴
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		Duszność ²³	Nieżyt nosa			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Suchość w jamie ustnej	Zaparcia, niestrawność, wymioty ²⁵	Dysfagia ⁷	Zapalenie trzustki ¹ , niedrożność jelit		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy ³ Zwiększenie aktywności GGT w surowicy ³	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) w surowicy ³	Żółtaczka ⁵ , zapalenie wątroby		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>					Obrzęk naczynioruchowy ⁵ , zespół Stevensa-Johnsona ⁵	Toksyczne martwiczne oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy, wysypka zezozynofilią i objawami układowymi (DRESS) ³³ , 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 seksualne	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia miesiączkowania		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Objawy odstawienia (przerwania podawania) ^{1,9}	Łagodna astenia, obrzęki obwodowe, drażliwość, gorączka		Złośliwy zespół neuroleptyczny ¹ , hipotermia		
<i>Badania diagnostyczne</i>				Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi ¹⁴		

1. Patrz punkt 4.4.
2. Może wystąpić senność, zwykle podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia i zazwyczaj ustępuje w trakcie dalszego stosowania kwetiapiny.
3. Obserwowano bezobjawowe zwiększenie (odchylenie >3 x GGN w dowolnym momencie) aktywności aminotransferaz (ALT, AST) lub GGT u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Zwiększenie to zwykle ustępowało w trakcie dalszego leczenia kwetiapiną.

4. Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne blokujące receptory alfa1-adrenergiczne, kwetiapina może często powodować niedociśnienie ortostatyczne, co wiąże się z zawrotami głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów z omdleniami, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).
5. Częstość występowania tych działań niepożądanych obliczono tylko na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu.
6. Stężenie glukozy we krwi na czczo $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl) lub stężenie glukozy we krwi nie na czczo $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) przynajmniej w jednym badaniu.
7. Zwiększenie częstości występowania dysfagii po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.
8. W oparciu o $>7\%$ zwiększenie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej. Występuje głównie w pierwszych tygodniach leczenia u dorosłych pacjentów.
9. Najczęściej występującymi objawami odstawienia obserwowanymi w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, ból głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i rozdrażnienie. Częstość występowania tych reakcji znacząco zmalała po 1 tygodniu od zaprzestania leczenia.
10. Stężenie triglicerydów $\geq 2,258$ mmol/l (≥ 200 mg/ml) (pacjenci ≥ 18 lat) lub $\geq 1,694$ mmol/l (≥ 150 mg/dl) (pacjenci <18 lat) przynajmniej w jednym badaniu.
11. Stężenie cholesterolu $\geq 6,2064$ mmol/l (≥ 240 mg/dl) (pacjenci ≥ 18 lat) lub $\geq 5,172$ mmol/l, (≥ 200 mg/dl) (pacjenci <18 lat) przynajmniej w jednym badaniu. Zwiększenie stężenia frakcji LDL cholesterolu o $\geq 0,769$ mmol/l (≥ 30 mg/dl) obserwowano bardzo często. Średnia zmiana u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie, wyniosła $\geq 1,07$ mmol/l (41,7 mg/dl).
12. Patrz tekst poniżej.
13. Liczba płytek krwi $\leq 100 \times 10^9/l$ przynajmniej w jednym badaniu.
14. Na podstawie danych z badań klinicznych dotyczących występowania działań niepożądanych dotyczących zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej we krwi niezwiązanego ze złośliwym zespołem neuroleptycznym.
15. Stężenie prolaktyny (pacjenci >18 roku życia): >20 $\mu\text{g/l}$ ($>869,56$ pmol/l) u mężczyzn; >30 $\mu\text{g/l}$ ($>1304,34$ pmol/l) u kobiet, w dowolnym momencie.
16. Mogą prowadzić do upadków.
17. Cholesterol HDL: $\leq 1,025$ mmol/l (<40 mg/dl) u mężczyzn; $\leq 1,282$ mmol/l (<50 mg/dl) u kobiet, w dowolnym momencie.
18. Częstość występowania u pacjentów z przesunięciem odstępu QT z <450 ms do ≥ 450 ms, ze wzrostem ≥ 30 msek. W badaniach kontrolowanych placebo z użyciem kwetiapiny, średnia zmiana i częstość występowania u pacjentów z przesunięciem odstępu QT do wartości istotnej klinicznie, są podobne w grupie stosującej kwetiapinę i placebo.
19. Przesunięcie z >132 mmol/l do ≤ 132 mmol/l, co najmniej w jednym badaniu.
20. Przypadki wyobrażeń oraz zachowań samobójczych zgłaszano podczas leczenia kwetiapiną lub wkrótce po przerwaniu leczenia (patrz punkty 4.4 oraz 5.1).
21. Patrz punkt 5.1.
22. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny do 8,07 mmol/l (≤ 13 g/l) u mężczyzn; do 7,45 mmol/l (≤ 12 g/l) u kobiet, co najmniej w jednym pomiarze występowało u 11% pacjentów przyjmujących kwetiapinę we wszystkich badaniach, włączając otwarte badanie przedłużone. U tych pacjentów średnie maksymalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny w dowolnym momencie wynosiło 1,50 g/l.
23. Zgłoszenia te często miały miejsce w przypadku występowania: tachykardii, zawrotów głowy, niedociśnienia ortostatycznego i (lub) istniejącej choroby serca/układu oddechowego.

24. Na podstawie odchylenia od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany całkowitej T_4 , wolnej T_4 , całkowitej T_3 oraz wolnej T_3 są definiowane jako $<0,8 \times$ dolnej granicy normy (pmol/l), a zmiany wartości TSH jako >5 mIU/l w dowolnym momencie.
25. Na podstawie zwiększonej częstości występowania wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat).
26. Na podstawie zmiany liczby neutrofilów z $\geq 1,5 \times 10^9/l$ wyjściowo do $<0,5 \times 10^9/l$ w dowolnym momencie podczas leczenia oraz na podstawie pacjentów z ciężką neutropenią ($<0,5 \times 10^9/l$) oraz wystąpienia zakażenia podczas wszystkich badań klinicznych z kwetiapiną (patrz punkt 4.4).
27. Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiana liczby eozynofiliów jest definiowana jako $>1 \times 10^9$ komórek/l w dowolnym momencie.
28. Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiana liczby krwinek białych (WBC) jest definiowana jako $\leq 3 \times 10^9/l$ w dowolnym momencie.
29. Na podstawie doniesień o działaniach niepożądanych dotyczących zespołu metabolicznego podczas wszystkich badań klinicznych z kwetiapiną.
30. U niektórych pacjentów podczas badań klinicznych obserwowano pogorszenie więcej niż jednego czynnika metabolicznego: masy ciała, stężenia glukozy we krwi oraz stężenia lipidów we krwi (patrz punkt 4.4).
31. Patrz punkt 4.6.
32. Może wystąpić podczas lub krótko po rozpoczęciu leczenia i może mieć związek z niedociśnieniem i (lub) omdleniem. Częstość jest oparta na doniesieniach o działaniach niepożądanych dotyczących bradykardii i związanych z nią zdarzeń obserwowanych we wszystkich badaniach klinicznych z kwetiapiną.
33. W związku z leczeniem kwetiapiną notowano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS).
34. Na podstawie jednego retrospektywnego, nierandomizowanego badania obserwacyjnego.

Podczas leczenia neuroleptykami obserwowano przypadki wydłużenia odstępu QT, komorowych zaburzeń rytmu, nagłych niespodziewanych zgonów, nagłego zatrzymania krążenia oraz arytmii typu *torsades de pointes*, uznawane za charakterystyczne dla tej grupy leków.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tych samych działań niepożądanych, które zostały opisane powyżej u dorosłych. Poniższa tabela zawiera podsumowanie działań niepożądanych, które występują częściej u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) niż w dorosłej populacji, jak i działania niepożądane, których nie stwierdzono w dorosłej populacji.

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

Częstość występowania działań niepożądanych jest określona w następujący sposób: bardzo często ($>1/10$), często ($>1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($>1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($>1/10\ 000$ do $<1/1000$) oraz bardzo rzadko ($<1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów narządów	Bardzo często	Często
<i>Zaburzenia układu wewnątrzwydzielniczego</i>	Zwiększenie stężenia prolaktyny ¹	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zwiększenie apetytu	
<i>Zaburzenia układ nerwowy</i>	Objawy pozapiramidowe ^{3,4}	Omdlenia
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi ²	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		Nieżyt nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Wymioty	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		Drażliwość ³

- (1) Stężenie prolaktyny (pacjenci <18 lat): >20 ug/l (>869,56 pmol/l) u mężczyzn; >26 ug/l (>1130,428 pmol/l) u kobiet, w dowolnym momencie. Zwiększenie stężenia prolaktyny do >100 ug/l wystąpiło u mniej niż 1% pacjentów.
- (2) Na podstawie wzrostu powyżej klinicznie istotnych wartości progowych (przyjętych wg kryteriów Narodowych Instytutów Zdrowia) lub zwiększenia >20 mmHg ciśnienia skurczowego lub >10 mmHg ciśnienia rozkurczowego w dowolnym momencie podczas dwóch krótkoterminowych (3-6 tygodni) badań kontrolowanych placebo u dzieci i młodzieży.
- (3) Uwaga: Częstość występowania jest zgodna z obserwowaną u dorosłych, ale może wiązać się z innymi następstwami klinicznymi u dzieci i młodzieży w porównaniu z dorosłymi.
- (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 przedawkowania wynikały z nadmiernego nasilenia znanych efektów farmakologicznych substancji czynnej i obejmowały senność i uspokojenie, częstoskurcz, niedociśnienie i efekty antycholinergiczne.

Przedawkowanie może prowadzić do wydłużenia odstępu QT, drgawek, stanu padaczkowego, rozpadu mięśni prążkowanych, niewydolności oddechowej, zatrzymania moczu, splątania, delirium i (lub) pobudzenia, śpiączki oraz zgonu. Pacjenci z istniejącą uprzednio ciężką chorobą układu krążenia mogą być bardziej narażeni na wystąpienie efektów przedawkowania (patrz punkt 4.4, Niedociśnienie ortostatyczne).

Leczenie

Nie istnieje swoista odtrutka dla kwetiapiny. W przypadku ciężkich objawów, należy uwzględnić możliwość zażycia kilku leków. Pacjent powinien być leczony na oddziale intensywnej terapii. Zaleca się uzyskanie i utrzymanie drożności dróg oddechowych, aby zapewnić odpowiednie utlenowanie i wentylację. Należy monitorować i podtrzymywać czynność układu sercowo-naczyniowego.

Na podstawie opublikowanych danych wiadomo, że pacjenci z zespołem majaczeniowym i pobudzeniem oraz ewidentnym zespołem antycholinergicznym mogą być leczeni fizostygminą w dawce 1-2 mg (z ciągłym monitorowaniem EKG). Nie jest to zalecane jako leczenie standardowe, ze względu na potencjalny ujemny wpływ fizostygminy na przewodnictwo wewnątrzsercowe. Fizostygmina może być stosowana, jeśli u pacjenta nie występują żadne zaburzenia w zapisie EKG. Nie należy stosować fizostygminy w przypadku zaburzeń rytmu, jakiegokolwiek bloku serca lub poszerzenia zespołu QRS.

Nie badano stosowania środków zmniejszających wchłanianie w razie przedawkowania, jednak w przypadku ciężkiego zatrucia może być wskazane płukanie żołądka, najlepiej w ciągu godziny od przyjęcia leku. Należy również rozważyć podanie węgla aktywowanego.

W przypadku przedawkowania kwetiapiny, oporne na leczenie niedociśnienie tętnicze powinno być leczone przy użyciu odpowiednich środków, takich jak dożylnie podawanie płynów i (lub) środków sympatykomimetycznych. Należy unikać stosowania epinefryny i dopaminy, ponieważ pobudzenie receptorów beta-adrenergicznych może nasilać niedociśnienie w przypadku wywołanej przez kwetiapinę blokady receptorów alfa-adrenergicznych.

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 o natychmiastowym uwalnianiu.”

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 bezoarów z powodu lepkiej konsystencji masy przypominającej gumę.

W niektórych przypadkach z powodzeniem dokonywano endoskopowego usunięcia bezoarów powstałych po przedawkowaniu leku.

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

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpsychotyczne, diazepiny, oksazepiny, tiazepiny i oksepiny.

Kod ATC: N05A H04

Mechanizm działania

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i obecny w osoczu u człowieka jej aktywny metabolit, norkwetiapina, wchodzi w interakcje z wieloma receptorami neuroprzekazników. Kwetiapina i norkwetiapina wykazują powinowactwo do receptorów serotoninowych (5HT₂) i dopaminowych (D₁ i D₂). Połączenie antagonizmu receptorowego z większą selektywnością względem receptorów serotoninowych 5HT₂ niż receptorów dopaminowych D₂, jest uznawane za przyczynę właściwości przeciwpsychotycznych i małej zdolności kwetiapiny do wywoływania niepożądanych objawów pozapiramidowych (EPS) w porównaniu do typowych leków przeciwpsychotycznych. Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują zauważalnego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, ale mają duże powinowactwo do receptorów histaminergicznych oraz alfa₁-adrenergicznych i umiarkowane powinowactwo do receptorów alfa₂-adrenergicznych. Kwetiapina ma również niskie lub nie ma powinowactwa do receptorów muskarynowych, natomiast norkwetiapina wykazuje średnie do dużego powinowactwo do różnych receptorów muskarynowych, co może tłumaczyć działanie antycholinergiczne (muskarynowe). Hamowanie przez norkwetiapinę czynnika transportującego norepinefrynę (NET) oraz jej częściowe działanie agonistyczne na receptory 5HT_{1A} może przyczyniać się do skuteczności terapeutycznej kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jako leku przeciwdepresyjnego.

Działanie farmakodynamiczne

Kwetiapina wykazuje aktywność w testach aktywności przeciwpsychotycznej, takich jak test odruchu unikania. Kwetiapina hamuje również działanie agonistów dopaminy, co można zbadać testami behawioralnymi lub elektrofizjologicznymi. Zwiększenie stężenia metabolitów dopaminy jest neurochemicznym wskaźnikiem blokady receptorów D₂.

Badania przedkliniczne, w których oceniano ryzyko wywołania objawów pozapiramidowych pokazują, że różni się od typowych leków przeciwpsychotycznych i ma nietypowy profil. Długotrwałe przyjmowanie kwetiapiny nie powoduje nadwrażliwości receptora dopaminowego D₂. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie kataleptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D. Przy długotrwałym stosowaniu, kwetiapina wykazuje selektywność wobec układu limbicznego, wywołując blok depolaryzacyjny neuronów mezolimbicznych, ale nie wpływa na zawierające dopaminę neurony układu nigrostriatalnego. W przypadku doraźnego lub długotrwałego stosowania, kwetiapina w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małp z rodzaju *Cebus* po wcześniejszym uwrażliwieniu na haloperydol lub bez wcześniejszego podawania leku (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia

Skuteczność kwetiapiny w leczeniu schizofrenii wykazano w jednym 6-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo u pacjentów spełniających kryteria DSM-IV dla schizofrenii oraz w jednym badaniu z aktywną kontrolą, w którym klinicznie stabilnych pacjentów ambulatoryjnych przestawiono z kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu na kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu.

Pierwszorzędową zmienną określającą punkt końcowy w badaniu kontrolowanym placebo była zmiana końcowej wartości w odniesieniu do wartości wyjściowej w skali PANSS (Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych). Podawanie kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawkach dobowych 400 mg, 600 mg oraz 800 mg miało związek ze statystycznie istotnym zmniejszeniem objawów psychotycznych w porównaniu do placebo. Działanie dawek 600 mg oraz 800 mg było większe niż działanie dawki 400 mg.

W trwającym 6 tygodni badaniu z aktywną próbą, dotyczącym zamiany kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu na kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu, pierwszorzędowną zmienną określającą punkt końcowy badania był odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono skuteczności leku, tzn. takich, którzy przerwali badaną terapię z powodu braku skuteczności lub u których całkowity wynik w skali PANSS w czasie od randomizacji do dowolnej wizyty kontrolnej zwiększył się o 20% lub więcej. U pacjentów, których stan ustabilizował się po zastosowaniu kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 400 mg do 800 mg, skuteczność leczenia została utrzymana po zmianie na kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu podawaną w równoważnej dawce dobowej raz na dobę.

Podczas długoterminowego badania u pacjentów ze schizofrenią w stabilnym stanie, którzy otrzymywali przez 16 tygodni podtrzymującą dawkę kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, ta postać kwetiapiny była bardziej skuteczna niż placebo w zapobieganiu nawrotom choroby. Szacowane ryzyko nawrotu po 6 miesiącach leczenia wynosiło 14,3% w grupie otrzymującej tabletki kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu, w porównaniu z 68,2% w grupie placebo. Średnia dawka wynosiła 669 mg. Podczas leczenia kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przez okres do 9 miesięcy (mediana 7 miesięcy) nie uzyskano żadnych dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania. Podczas długotrwałego leczenia tabletkami kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu nie zwiększyła się liczba zgłoszeń dotyczących działań niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowymi i zwiększeniem masy ciała.

Choroba afektywna dwubiegunowa

W leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii, kwetiapina wykazywała większą skuteczność niż placebo w zmniejszaniu objawów manii po 3 i 12 tygodniach podczas dwóch badań z zastosowaniem monoterapii. W dodatkowym, trwającym 3 tygodnie badaniu, skuteczność kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu była znacząco większa niż placebo. Dawki kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu mieściły się w zakresie od 400 do 800 mg na dobę, a średnia dawka wynosiła około 600 mg na dobę. Liczba danych dotyczących skojarzonego stosowania kwetiapiny i diwalproeksu lub litu w leczeniu ostrych epizodów manii o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim po 3 i 6 tygodniach jest ograniczona, ale leczenie takie było dobrze tolerowane. Dane wykazały występowanie działania addycyjnego w 3 tygodniu leczenia. W drugim badaniu nie stwierdzono działania addycyjnego w 6 tygodniu leczenia.

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I lub II, skuteczność kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 300 mg na dobę była większa niż placebo w zmniejszeniu wyniku w skali MADRS (Skala Depresji Montgomery-Asberg).

W czterech dodatkowych, trwających 8 tygodni badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I lub II, skuteczność kwetiapiny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg była znacząco większa niż skuteczność placebo w odniesieniu do odpowiednich punktów końcowych: średniej poprawy w skali MADRS i odpowiedzi definiowanej, jako co najmniej 50% poprawa wyniku w skali MADRS w stosunku do wartości wyjściowej. Nie stwierdzono różnicy wielkości efektu u pacjentów otrzymujących kwetiapinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach 300 mg i 600 mg.

W dalszej fazie obu tych badań wykazano, że długotrwałe leczenie pacjentów reagujących na leczenie kwetiapiną w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach 300 mg i 600 mg było skuteczne w porównaniu z placebo w odniesieniu do objawów depresji, ale nie do objawów manii.

W dwóch badaniach oceniających skuteczność kwetiapiny w skojarzeniu z lekami stabilizującymi nastrój w zapobieganiu nawrotom choroby u pacjentów z epizodami manii, depresji lub mieszanymi, leczenie skojarzone z kwetiapiną skuteczniej niż monoterapia lekami normotymicznymi wydłużało czas do nawrotu epizodu manii, depresji lub epizodu mieszanego. Kwetiapinę podawano dwa razy na dobę w całkowitej dawce dobowej 400 mg do 800 mg w skojarzeniu z litem lub walproinianem.

W trwającym 6 tygodni randomizowanym badaniu z zastosowaniem litu i kwetiapiny oraz placebo i kwetiapiny u dorosłych pacjentów z ostrą manią wykazano, że różnica w średniej zmianie w odniesieniu do wartości wyjściowej w skali YMRS (Skala Manii Younga) między pacjentami otrzymującymi dodatkowo lit a otrzymującymi dodatkowo placebo wyniosła 2,8, a różnica w odsetku odpowiedzi na leczenie (definiowana jako 50% poprawa w skali YMRS względem wartości początkowych) wyniosła 11% (79% w grupie otrzymującej kwetiapinę i lit, w porównaniu do 68% w grupie otrzymującej kwetiapinę i placebo).

W jednym długoterminowym (leczenie trwające do 2 lat) badaniu oceniającym zapobieganie nawrotom u pacjentów z epizodami manii, depresji lub epizodami mieszanymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I, kwetiapina skuteczniej niż placebo wydłużała czas do nawrotu któregośkolwiek z tych epizodów (manii, depresji lub epizodu mieszanego). Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie związane z nastrojem, wyniosła 91 (22,5%) w grupie otrzymującej kwetiapinę, 208 (51,5%) w grupie placebo i 95 (26,1%) w grupie leczonej litem. Porównanie grupy pacjentów, u których po wcześniejszej odpowiedzi na leczenie kwetiapiną kontynuowano jej stosowanie z grupą pacjentów, u których kwetiapinę zamieniono na lit, wykazało, że taka zamiana nie wiąże się z wydłużeniem czasu do nawrotu zaburzeń nastroju.

Epizody dużej depresji w przebiegu ciężkich zaburzeń depresyjnych

Do dwóch krótkoterminowych (6 tygodni) badań włączono pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na leczenie co najmniej jednym lekiem przeciwdepresyjnym. 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 LS w stosunku do placebo: 2 – 3,3 punktu).

Nie oceniano długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwetiapiny jako leku uzupełniającego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, natomiast oceniano jej długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo w monoterapii u dorosłych pacjentów (patrz niżej).

Przeprowadzono następujące badania z zastosowaniem kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w monoterapii, chociaż kwetiapina w tej postaci jest wskazana tylko jako leczenie uzupełniające.

W trzech spośród czterech krótkoterminowych (do 8 tygodni) badań z zastosowaniem monoterapii u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawkach dobowych 50 mg, 150 mg i 300 mg wykazywała większą skuteczność niż placebo w zmniejszaniu objawów depresji, ocenianą na podstawie poprawy wyniku w skali MADRS (średnia zmiana LS w porównaniu z placebo o 2 do 4 punktów).

W badaniu skuteczności monoterapii w zapobieganiu nawrotom, pacjentów z epizodami depresyjnymi w stanie ustabilizowanym podczas co najmniej 12-tygodniowego leczenia

kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w ramach otwartej fazy badania, przydzielono losowo do grupy otrzymującej raz na dobę kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu lub placebo przez okres do 52 tygodni. Średnia dawka kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w fazie randomizacji wynosiła 177 mg na dobę. Częstość nawrotów wynosiła w tym badaniu 14,2% w grupie otrzymującej kwetiapinę i 34,4% u pacjentów otrzymujących placebo.

W krótkoterminowym (9 tygodni) badaniu z udziałem osób w podeszłym wieku z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi bez otępienia (w wieku od 66 do 89 lat), kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w zmiennych dawkach w zakresie od 50 mg do 300 mg na dobę skuteczniej niż placebo zmniejszała objawy depresji oceniane na podstawie poprawy wyniku w skali MADRS (średnia zmiana LS w porównaniu z placebo: -7, 54). W tym badaniu pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej w dniach 1-3 kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 50 mg na dobę, którą można było zwiększyć do 100 mg na dobę w dniu 4, do 150 mg na dobę w dniu 8 oraz do 300 mg na dobę w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji. Średnia dawka kwetiapiny wynosiła 160 mg na dobę. Poza częstością objawów pozapiramidowych (patrz punkt 4,8 oraz niżej "Bezpieczeństwo kliniczne"), tolerancja kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu podawanej raz na dobę była podobna u osób w podeszłym wieku i u dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat). Pacjenci w wieku powyżej 75 lat biorący udział w badaniu stanowili 19%.

Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących schizofrenii i manii w przebiegu choroby dwubiegunowej, zwiększona częstość objawów pozapiramidowych w grupie otrzymującej kwetiapinę była zbliżona do częstości w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% w grupie kwetiapiny i 8,0% w grupie placebo; mania w przebiegu choroby dwubiegunowej: 11,2% w grupie kwetiapiny i 11,4% w grupie placebo).

W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących depresji w przebiegu MDD i choroby dwubiegunowej obserwowano zwiększoną częstość objawów pozapiramidowych u pacjentów leczonych kwetiapiną w porównaniu do uczestników otrzymujących placebo. W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej, zwiększona częstość 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 u pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, zwiększoną częstość objawów pozapiramidowych obserwowano u 5,4% pacjentów otrzymujących kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu i u 3,2% pacjentów otrzymujących placebo. W krótkoterminowym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u osób w podeszłym wieku z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, zwiększona częstość objawów pozapiramidowych wystąpiła u 9,0% pacjentów otrzymujących kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu i u 2,3% pacjentów otrzymujących placebo. Zarówno u pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, jak i pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, częstość poszczególnych działań niepożądanych, np. akatyzi, zaburzeń pozapiramidowych, drżenia, dyskinezy, dystonii, niepokoju ruchowego, mimowolnych skurczów mięśni, nadmiernej aktywności psychomotorycznej i sztywności mięśni, nie była większa niż 4% w żadnej z badanych grup.

W krótkoterminowych (trwających od 3 do 8 tygodni), kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem stałej dawki dobowej (od 50 mg do 800 mg), średnie zwiększenie masy ciała pacjentów leczonych kwetiapiną wynosiło od 0,8 kg dla dawki 50 mg na dobę do 1,4 kg dla dawki 600 mg na dobę (z mniejszym przyrostem masy ciała po podaniu dawki 800 mg na dobę), w porównaniu do 0,2 kg u pacjentów otrzymujących placebo. Odsetek pacjentów,

u których masa ciała zwiększyła się o $\geq 7\%$, 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 mg i 800 mg), w porównaniu do 3,7% u pacjentów otrzymujących placebo.

W trwającym 6 tygodni, randomizowanym badaniu z zastosowaniem litu i kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu oraz placebo i kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych pacjentów z ostrą manią wykazano, że połączenie kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu z litem powoduje więcej działań niepożądanych (63% w porównaniu do 48% dla kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w połączeniu z placebo). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania wskazują na częstsze występowanie objawów pozapiramidowych u pacjentów otrzymujących dodatkowo lit (16,8%) niż u pacjentów otrzymujących dodatkowo placebo (6,6%), obejmujących głównie drżenie, zgłaszane u 15,6% pacjentów otrzymujących dodatkowo lit oraz 4,9% u pacjentów otrzymujących dodatkowo placebo. Senność występowała częściej u pacjentów otrzymujących dodatkowo lit (12,7%) niż u pacjentów otrzymujących dodatkowo placebo (5,5%). Ponadto stwierdzono, że pod koniec leczenia zwiększenie masy ciała o co najmniej 7% wystąpiło u większego odsetka pacjentów otrzymujących dodatkowo lit (8,0%) niż placebo (4,7%).

W dłuższych badaniach dotyczących profilaktyki nawrotów objawów, pacjenci otrzymywali kwetiapinę w ramach fazy otwartej (trwającej od 4 do 36 tygodni), a następnie byli przydzielani losowo do fazy odstawiania leku, w której otrzymywali kwetiapinę lub placebo. U pacjentów z grupy kwetiapiny, średnie zwiększenie masy ciała w fazie otwartej wynosiło 2,56 kg, a przed upływem 48 tygodnia fazy po randomizacji, zwiększenie masy ciała wynosiło 3,22 kg w stosunku do wartości wyjściowych po fazie otwartej. U pacjentów przydzielonych do grupy placebo, średnie zwiększenie masy ciała w fazie otwartej wynosiło 2,39 kg, a przed upływem 48 tygodnia fazy po randomizacji, zwiększenie masy ciała wynosiło 0,89 kg w stosunku do wartości wyjściowych po fazie otwartej.

W kontrolowanych placebo badaniach u osób w podeszłym wieku z psychozą w przebiegu otępienia, częstość niepożądanych zdarzeń mózgowo-naczyniowych na 100 pacjentolat nie była większa w grupie leczonej kwetiapiną niż w grupie otrzymującej placebo.

We wszystkich krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, zmniejszenie liczby neutrofilów do wartości mniejszej niż $1,5 \times 10^9/l$ wystąpiło co najmniej jeden raz u 1,9% pacjentów leczonych kwetiapiną i u 1,5% pacjentów otrzymujących placebo. Częstość zmiany do $>0,5$ - $<1,0 \times 10^9/l$ była taka sama (0,2%) u pacjentów leczonych kwetiapiną, jak u pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z aktywną kontrolą), u leczonych kwetiapiną pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ częstość, z jaką co najmniej jeden raz liczba neutrofilów zmniejszyła się do $<1,5 \times 10^9/l$, wynosiła 2,9%, a do wartości $<0,5 \times 10^9/l$ wyniosła 0,21%.

Leczenie kwetiapiną wiązało się z zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy. Częstość zmiany stężenia TSH wynosiła 3,2% dla kwetiapiny, w porównaniu do 2,7% dla placebo. Powiązane i mogące mieć istotne znaczenie klinicznie zmiany stężeń T_3 lub T_4 i TSH w tych badaniach występowały rzadko, a obserwowane zmiany stężenia hormonów tarczycy nie wiązały się z występowaniem klinicznych objawów niedoczynności tarczycy. Zmniejszenie stężenia całkowitej i wolnej T_4 było największe w pierwszych sześciu tygodniach stosowania kwetiapiny, bez dalszego zmniejszenia stężenia hormonów podczas długotrwałego leczenia. W około 2/3 spośród wszystkich przypadków, przerwanie leczenia kwetiapiną wiązało się z odwróceniem wpływu na stężenie całkowitej i wolnej T_4 , niezależnie od czasu trwania leczenia.

Zaćma (zmętnienie soczewki)

W badaniu klinicznym mającym na celu określenie potencjału kwetiapiny do wywoływania zaćmy (w dawce 200-800 mg na dobę) w porównaniu z rysperydonem (2-8 mg na dobę) u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniem schizoafektywnym, odsetek pacjentów, u których po co najmniej 21-miesięcznej ekspozycji na leki stwierdzono zmętnienie soczewki wyższego stopnia nie był większy w grupie otrzymującej kwetiapinę (4%), niż w grupie leczonej rysperydonem (10%).

Dzieci i młodzież

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny w leczeniu manii badano w trwającym 3 tygodnie, kontrolowanym placebo badaniu (284 pacjentów z USA w wieku od 10 do 17 lat). U około 45% pacjentów rozpoznano dodatkowo ADHD. Ponadto przeprowadzono 6-tygodniowe, kontrolowane placebo badanie dotyczące leczenia schizofrenii (222 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat). Z obu badań wykluczono pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie kwetiapiną. Leczenie kwetiapiną rozpoczęto od dawki 50 mg na dobę i drugiego dnia zwiększono ją do 100 mg na dobę, a następnie do dawki docelowej (w leczeniu manii do 400-600 mg na dobę, w leczeniu schizofrenii do 400-800 mg na dobę), zwiększenia o 100 mg/dobę podawane 2 lub 3 razy na dobę.

W badaniu dotyczącym manii, różnica w średniej zmianie LS (metoda najmniejszych kwadratów) w odniesieniu do wartości wyjściowej w skali YMRS (substancja czynna minus placebo) wynosiła -5,21 dla kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę i -6,56 dla kwetiapiny w dawce 600 mg na dobę. Odsetek odpowiedzi (poprawa w skali YMRS $\geq 50\%$) wynosił 64% w grupie otrzymującej kwetiapinę w dawce 400 mg na dobę, 58% w grupie otrzymującej kwetiapinę w dawce 600 mg na dobę i 37% w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu dotyczącym schizofrenii, różnica w średniej zmianie LS w odniesieniu do wartości wyjściowych w skali PANSS (substancja czynna minus placebo) wynosiła -8,16 dla kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę i -9,29 dla kwetiapiny w dawce 800 mg na dobę. Ani mała dawka (400 mg na dobę), ani duża dawka (800 mg na dobę) kwetiapiny nie były bardziej skuteczne niż placebo pod względem odsetka pacjentów, u których uzyskano odpowiedź definiowaną jako $\geq 30\%$ zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowych w skali PANSS. Zarówno w manii, jak i w schizofrenii stosowanie większych dawek spowodowało liczbowo mniejszy odsetek odpowiedzi.

Skuteczności nie wykazano w trzecim krótkoterminowym, kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w monoterapii u dzieci i młodzieży (10 do 17 lat) z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

Nie ma dostępnych danych dotyczących utrzymania działania lub zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

Bezpieczeństwo kliniczne

W opisanych powyżej krótkoterminowych badaniach u dzieci i młodzieży, częstość objawów pozapiramidowych u pacjentów ze schizofrenią w grupie otrzymującej aktywne leczenie wyniosła 12,9%, a w grupie placebo 5,3%; w badaniu u pacjentów z manią w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej odpowiednio 3,6% w porównaniu z 1,1%, natomiast u pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej 1,1% w porównaniu z 0%. Odsetek pacjentów ze schizofrenią i pacjentów z manią w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, u których masa ciała zwiększyła się o $\geq 7\%$, wyniósł w aktywnym ramieniu 17%, a w grupie placebo 2,5%, natomiast odpowiednio 12,5% i 6% u pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Częstość zdarzeń związanych z samobójstwem u pacjentów ze schizofrenią wynosiła w grupie otrzymującej

aktywne leczenie 1,4% oraz 1,3% w grupie placebo, natomiast u pacjentów z manią i depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, odpowiednio 1,0% i 1,1% w porównaniu do 0% w grupie placebo. Podczas przedłużonej fazy obserwacji po zakończeniu leczenia pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, odnotowano dwa dodatkowe zdarzenia związane z samobójstwem u dwóch pacjentów: jeden z tych pacjentów przyjmował w tym czasie kwetiapinę.

Długotrwale bezpieczeństwo

26-tygodniowe, otwarte badanie będące przedłużeniem krótkoterminowych badań (380 pacjentów), w którym stosowano kwetiapinę w zmiennych dawkach od 400 do 800 mg na dobę, dostarczyło dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania. U dzieci i młodzieży występowało zwiększenie ciśnienia tętniczego, a zwiększenie apetytu, objawy pozapiramidowe i zwiększenie stężenia prolaktyny obserwowano częściej u dzieci i młodzieży, niż u pacjentów dorosłych (patrz punkty 4.4 i 4.8). W odniesieniu do zwiększenia masy ciała, po skorygowaniu o wartości związane z normalnym rozwojem w dłuższym okresie, zwiększenie wyjściowej wartości BMI o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego było używane jako miara istotnych klinicznie zmian; 18,3% pacjentów leczonych kwetiapiną przez co najmniej 26 tygodni spełniło to kryterium.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, kwetiapina jest dobrze wchłaniana. Po podaniu produktu leczniczego KETREL XR, największe stężenie w osoczu kwetiapiny i norkwetiapiny uzyskuje się po upływie około 6 godzin od podania (T_{max}). Największe molowe stężenie w stanie stacjonarnym norkwetiapiny (czynnego metabolitu) stanowi 35% stężenia kwetiapiny.

Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny ma charakter liniowy i proporcjonalny do dawek do 800 mg, podawanych raz na dobę. Jeśli porównuje się produkt leczniczy KETREL XR podawany raz na dobę z fumaranem kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu, podawanym w tej samej dawce dobowej dwa razy na dobę, wartość pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) jest równoważna, ale stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}) jest o 13% mniejsze w stanie stacjonarnym. Porównanie produktu leczniczego KETREL XR z kwetiapiną o natychmiastowym uwalnianiu pokazuje, że wartość AUC dla norkwetiapiny jest o 18% mniejsza.

Badanie oceniające wpływ pokarmu na biodostępność kwetiapiny wykazało, że posiłek z dużą zawartością tłuszczu powoduje istotne statystycznie zwiększenie wartości C_{max} i AUC (odpowiednio o około 50% i 20%) dla produktu leczniczego KETREL XR. Nie można wykluczyć, że wpływ bogatotłuszczowego posiłku na produkt leczniczy może być większy. Dla porównania, lekki posiłek nie wpływa znacząco na wartości C_{max} lub AUC kwetiapiny. Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego KETREL XR raz na dobę bez posiłku.

Dystrybucja

Kwetiapina wiąże z białkami osocza w około 83%.

Metabolizm

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny, w postaci niezmienionej wydalone jest z moczem i kałem mniej niż 5% podanej substancji.

Badania *in vitro* pokazały, że głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450, biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny, jest izoenzym CYP 3A4. Norkwetiapina powstaje i jest eliminowana głównie przez CYP3A4.

Ustalono, że kwetiapina i kilka jej metabolitów (w tym norkwetiapina) są słabymi inhibitorami aktywności ludzkiego cytochromu P450: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 w warunkach *in vitro*. Zahamowanie cytochromu CYP w warunkach *in vitro* zachodzi wyłącznie 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 pobudzać enzymy cytochromu P450. Jednak w swoistym badaniu interakcji u pacjentów z psychozami nie obserwowano zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

Eliminacja

Okres półtrwania kwetiapiny i norkwetiapiny w fazie eliminacji wynosi, odpowiednio, 7 i 12 godzin.

Około 73% znakowanego leku wydalone jest w moczu, a 21% w kale, z czego mniej niż 5% całkowitej radioaktywności odpowiada niezmienionemu lekowi. Średnia frakcja molowa podanej dawki w postaci wolnej kwetiapiny oraz aktywnego u ludzi metabolitu norkwetiapiny wydalana w moczu wynosi <5%.

Szczególne grupy pacjentów

Płeć

Farmakokinetyka kwetiapiny jest taka sama u mężczyzn i kobiet.

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m²), średni klirens osoczowy kwetiapiny był zmniejszony o około 25%, chociaż poszczególne wartości klirensu pozostawały w przedziale wartości stwierdzanych u osób zdrowych.

Zaburzenia czynności wątroby

Średni klirens kwetiapiny w osoczu zmniejsza się o około 25% u osób ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby (stabilna marskość alkoholowa wątroby). W związku z tym, że kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby spodziewane jest zwiększenie stężenia kwetiapiny w osoczu. U tych pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki leku (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne uzyskano u 9 dzieci w wieku od 10 do 12 lat oraz u 12 młodych osób otrzymujących stałe dawki kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu 400 mg dwa razy na dobę. W stanie stacjonarnym, znormalizowane względem dawki stężenie w osoczu substancji macierzystej, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) było na ogół podobne, jak u pacjentów dorosłych, chociaż C_{max} u dzieci miało wartości z górnej granicy zakresu obserwowanego u dorosłych. Wartości AUC i C_{max} czynnego metabolitu, norkwetiapiny, były większe, w przybliżeniu odpowiednio 62% i 49 % u dzieci (10-12 lat) oraz odpowiednio 28% i 14% u młodzieży (13-17 lat), w porównaniu z pacjentami dorosłymi.

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przeprowadzonych *in vivo* oraz *in vitro* badaniach dotyczących oceny genotoksyczności nie obserwowano genotoksycznego działania kwetiapiny. U zwierząt laboratoryjnych po dawkach mogących mieć znaczenie kliniczne obserwowano następujące zaburzenia, które dotychczas nie zostały potwierdzone w długoterminowych badaniach klinicznych:

W tarczycy szczura obserwowano złoże barwnikowe; u małp *Cynomolgus* - przerost komórek pęcherzykowych tarczycy wraz ze zmniejszeniem stężenia T_3 w osoczu, stężenia hemoglobiny oraz liczby erytrocytów i leukocytów; u psów - zmętnienie soczewki i zaćmę (informacje dotyczące zaćmy/zmętnienia soczewki - patrz punkt 5.1).

W badaniu toksycznego wpływu na zarodek i płód u królików obserwowano zwiększoną częstość występowania przykurczu łap przednich i tylnych. Efekt ten występował przy obecności wyraźnego oddziaływania leku na organizm matki, np. zmniejszonego przyrostu masy ciała. Te działania były wyraźnie widoczne przy poziomie ekspozycji samicy podobnym lub nieco większym, niż występujący u ludzi przy stosowaniu maksymalnej dawki terapeutycznej. Znaczenie tych obserwacji dla stosowania leku u ludzi jest nieznane.

W badaniu płodności u szczurów stwierdzono nieznaczne zmniejszenie płodności samców i ciąży rzekome, wydłużenie fazy międzyrurowej, wydłużenie przerwy przed kojarzeniem się i zmniejszenie odsetka ciąży. Działania te związane są ze zwiększeniem stężenia prolaktyny i nie odnoszą się bezpośrednio do działań u ludzi ze względu na różnice gatunkowe dotyczące hormonalnej kontroli reprodukcji.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Laktoza jednowodna
Hypromeloza 3550
Hypromeloza 100
Sodu chlorek
Powidon K-30
Celuloza mikrokrystaliczna
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka Opadry White

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

36 miesięcy.
100 dni po pierwszym otwarciu butelki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister: Białe nieprzezroczyste blistry PVC/PVDC/Aluminium lub blistry OPA/Alu/PVC/Aluminium.

Wielkość opakowań: 10, 30, 50, 60 i 100 tabletek w opakowaniu.

Butelka HDPE: Biała butelka HDPE z zamknięciem PP z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci.

Wielkość opakowań: 60 i 100 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

Celon Pharma S.A.
ul. Ogrodowa 2A, Kielpin
05-092 Łomianki

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23617

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

15.12.2016/ 26.01.2022

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08.2022