

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KETREL, 25 mg, tabletki powlekane
KETREL, 100 mg, tabletki powlekane
KETREL, 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki Ketrel 25 mg zawiera 25 mg kwetiapiny (*Quetiapinum*) w postaci kwetiapiny fumaranu.

Substancja pomocnicza: każda tabletki zawiera 7,5 mg laktozy jednowodnej i lak żółcieni pomarańczowej.

Każda tabletki Ketrel 100 mg zawiera 100 mg kwetiapiny (*Quetiapinum*) w postaci kwetiapiny fumaranu.

Substancja pomocnicza: każda tabletki zawiera 30 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki Ketrel 200 mg zawiera 200 mg kwetiapiny (*Quetiapinum*) w postaci kwetiapiny fumaranu.

Substancja pomocnicza: każda tabletki zawiera 60 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Ketrel 25 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o barwie pomarańczowej.

Ketrel 100 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o barwie żółtej.

Ketrel 200 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o barwie białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ketrel jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu schizofrenii,
- w leczeniu choroby dwubiegunowej, w tym:
 - epizodów maniакаlnych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej,
 - epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej
 - zapobiegania nawrotom epizodów maniакаlnych lub epizodów depresji u pacjentów z chorobą dwubiegunową, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dla każdego ze wskazań schemat dawkowania leku jest inny. Należy dopilnować, aby pacjent otrzymał dokładne informacje dotyczące dawkowania odpowiedniego dla jego choroby.

Ketrel można przyjmować z pokarmem lub bez.

Dorośli

W leczenie schizofrenii

Ketrel należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 50 mg - dzień 1., 100 mg - dzień 2., 200 mg - dzień 3. i 300 mg dzień 4. Od 4. dnia dawka powinna wynosić od 300 do 450 mg na dobę (dawka zwykle skuteczna). Dawka może być zmieniana w zakresie od 150 do 750 mg na dobę, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta.

Leczenie ciężkich epizodów maniakalnych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej

W leczeniu epizodów maniakalnych w przebiegu choroby dwubiegunowej Ketrel należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 100 mg – dzień 1., 200 mg – dzień 2., 300 mg – dzień 3., 400 mg – dzień 4. Następnie dawka może być zwiększana maksymalnie o 200 mg na dobę do dawki dobowej 800 mg w szóstym dniu leczenia.

Zależnie od reakcji pacjenta i tolerancji dawka dobową w leczeniu podtrzymującym może wynosić od 200 do 800 mg na dobę. Zwykle dawka skuteczna wynosi od 400 do 800 mg na dobę.

Leczeniu ciężkich epizodów depresyjnych związanych z chorobą dwubiegunową:

Ketrel powinien być stosowany raz dziennie, przed snem. Przez pierwsze cztery dni leczenia całkowite dawki dobowe wynoszą odpowiednio: 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.), 300 mg (dzień 4). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie obserwowano dodatkowych korzyści ze stosowania produktu w dawce 600 mg w porównaniu z dawką 300 mg (patrz punkt 5.1).

W pojedynczych przypadkach korzystne może być stosowanie dawki 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu choroby dwubiegunowej. U niektórych pacjentów, w przypadku problemów wynikających z gorszej tolerancji leczenia, w badaniach klinicznych wykazano, że można rozważyć zmniejszenie dawki do minimum 200 mg.

Zapobieganie nawrotom w chorobie dwubiegunowej

Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie kwetiapiną w ostrym leczeniu choroby dwubiegunowej, powinni kontynuować przyjmowanie produktu Ketrel w tej samej dawce, w celu zapobiegania nawrotom epizodów maniakalnych, maniakalno- depresyjnych lub depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej. Dawka produktu Ketrel może być dostosowana w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta, w zakresie dawek od 300 do 800 mg na dobę. Ważne, aby w terapii podtrzymującej stosować najmniejsze skuteczne dawki leku.

Osoby w podeszłym wieku

Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, Ketrel należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie terapii. Konieczne może być wolniejsze zwiększanie dawki i stosowanie mniejszej dawki dobowej niż u młodszych pacjentów, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie. Średni klirens osoczowy kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku był zmniejszony o 30% do 50% w porównaniu z wartościami występującymi u młodszych pacjentów. Nie badano bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania u pacjentów powyżej 65 lat z epizodami depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.

Dzieci i młodzież

Ketrel nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, ze względu na brak danych uzasadniających stosowanie w tej grupie wiekowej. Dostępne dane z badań klinicznych produktu zawierającego kwetiapinę przedstawione są w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego produkt leczniczy Ketrel należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie stosowania. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpoczynać od dawki dobowej wynoszącej 25 mg. Dawkę można zwiększać codziennie o 25 mg do 50 mg, aż do dawki skutecznej, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

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 proteazywirusa HIV, leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Dzieci i młodzież

Nie jest wskazane stosowanie kwetiapiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, gdyż nie ma danych dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej. Dane z badań klinicznych z użyciem kwetiapiny wykazały, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa określonego u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane u dzieci i młodzieży występowały częściej (zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa oraz omdlenia) lub mogą mieć inne konsekwencje u dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe i drażliwość). Wystąpiło też jedno działanie niepożądane, które nie było obserwowane wcześniej w toku badań u dorosłych (zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi). U dzieci i młodzieży obserwowano również zmiany czynności gruczołu tarczowego.

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.

Dane z kontrolowanych placebo badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży wykazały, że ze stosowaniem kwetiapiny było związane częstsze występowanie objawów pozapiramidowych (EPS) w porównaniu z grupą placebo u pacjentów leczonych z powodu schizofrenii, a także z powodu zaburzeń maniакаlnych oraz depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

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

Dodatkowo lekarz prowadzący powinien uwzględnić ryzyko wystąpienia prób samobójczych po nagłym zaprzestaniu leczenia kwetiapiną, ze względu na znane czynniki ryzyka związane z leczoną chorobą.

Innym chorobom i zaburzeniom psychicznym, w leczeniu których przepisywana jest kwetiapina również może towarzyszyć zwiększone ryzyko podejmowania prób samobójczych. 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 w toku leczenia pacjentów z ciężką depresją.

Wiadomo, że pacjenci ze zdarzeniami związanymi z próbami samobójczymi w wywiadzie lub ci przejawiający znacznego stopnia wyobrażenia samobójcze przed rozpoczęciem leczenia, są bardziej zagrożeni występowaniem myśli samobójczych lub prób samobójczych i powinni podlegać ścisłemu monitorowaniu w toku leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów dorosłych z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych wśród przyjmujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu z placebo u pacjentów w wieku poniżej 25 lat.

Leczeniu farmakologicznemu, zwłaszcza we wczesnej fazie terapii oraz po zmianie dawki leku, powinien towarzyszyć ścisły nadzór i monitorowanie pacjentów, w szczególności tych bardziej zagrożonych. Należy zadbać o to, by pacjenci (a także osoby sprawujące opiekę nad pacjentami) zdawali sobie sprawę z potrzeby uważnego śledzenia zmian stanu zdrowia pod kątem wystąpienia jakiegokolwiek pogorszenia stanu klinicznego, zachowań lub myśli samobójczych oraz niezwykłych zmian w zachowaniu, a także natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w przypadku ich wystąpienia.

W krótszych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów z ciężką depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej obserwowano zwiększone ryzyko 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%).

Ryzyko zaburzeń metabolicznych

Uwzględniając obserwowane ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmian masy ciała, stężenia glukozy we krwi (patrz Hiperglikemia) oraz lipidów, które stwierdzano w toku 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 razie pogorszenia tych parametrów należy postępować odpowiednio do stanu klinicznego pacjenta (patrz również punkt 4.8).

Objawy pozapiramidowe

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych ze stosowaniem kwetiapiny była związana zwiększona częstość występowania objawów pozapiramidowych (ang. Extrapyramidal Syndrome EPS) w porównaniu z placebo, u pacjentów dorosłych leczonych z powodu ciężkich epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej (patrz punkty 4.8 oraz 5.1).

Ze stosowaniem kwetiapiny związane było występowanie akatyzi, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub denerwującym niepokojem ruchowym i przymusem poruszania się, czemu często towarzyszyła niemożność siedzenia lub stania w spokojnym bezruchu. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego zaburzenia jest największe w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których pojawiają się takie objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Dyskinezy późne

W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych dyskinez późnych należy rozważyć zmniejszenie dawki leku lub przerwanie leczenia kwetiapiną. Objawy dyskinez późnych mogą się pogłębić lub nawet dopiero pojawić się po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Senność i zawroty głowy

Z leczeniem kwetiapiną jest związane występowanie senności i podobnych objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych 3 dni leczenia i miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt przymajmniej przez pierwsze 2 tygodnie od wystąpienia senności lub do czasu poprawy i może być potrzebne rozważenie przerwania leczenia.

Niedociśnienie ortostatyczne

Z leczeniem kwetiapiną jest związane występowanie niedociśnienia ortostatycznego oraz towarzyszące mu zawroty głowy (patrz punkt 4.8), które – podobnie jak senność – pojawiają się zwykle w początkowym okresie zwiększania dawki do poziomu podtrzymującego. Może to zwiększać częstość urazów związanych z upadkami, szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym. Z tego względu pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności do czasu poznania potencjalnych efektów działania tego produktu.

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

Napady padaczki

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy częstości występowania napadów padaczki u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Nie są dostępne żadne dane dotyczące częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów z zaburzeniami drgawkowymi w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z padaczką w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego jest związane z leczeniem lekami przeciwpsychotycznymi, w tym również kwetiapiną (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W razie ich wystąpienia należy przerwać leczenie kwetiapiną i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia i agranulocytoza

W badaniach klinicznych kwetiapiyny zgłaszano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Brak dowodów na zależność zjawiska od dawki. W praktyce klinicznej w okresie porejestacyjnym w niektórych przypadkach nastąpił zgon. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka są mała liczba leukocytów przed rozpoczęciem leczenia oraz wywołana przez leki neutropenia w wywiadzie. Jednakże, w niektórych przypadkach neutropenia wystąpiła u pacjentów bez wcześniejszych czynników ryzyka. Należy przerwać leczenie kwetiapiną, jeśli liczba neutrofilów wynosi $<1,0 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjenta w celu wykrycia wczesnych oznak i objawów infekcji i kontrolować liczbę neutrofilów (aż do czasu, gdy ich liczba zwiększy się do ponad $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

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

Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie wystąpienia oznak/objawów mogących odpowiadać agranulocytozie lub zakażeniu (tj. gorączki, osłabienia, sennaści lub bólu gardła) w dowolnym czasie podczas leczenia produktem Ketrel. U takich pacjentów należy natychmiast sprawdzić liczbę krwinek białych (WBC) oraz bezwzględną liczbę leukocytów obojętnochłonnych (ANC), szczególnie gdy nie ma czynników predysponujących.

Interakcje

Patrz także punkt 4.5

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnymi induktorami enzymów wątrobowych, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, znacząco zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe, leczenie kwetiapiną można rozpocząć tylko, gdy w opinii lekarza korzyści wynikające z leczenia kwetiapiną przewyższają ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne, aby zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywać stopniowo i, jeśli jest to konieczne, zastąpić go lekiem niewpływającym na enzymy wątrobowe (np. walproinian sodu).

Masa ciała

U pacjentów leczonych kwetiapiną zgłaszano zwiększenie masy ciała; należy kontrolować masę ciała pacjenta i stosować odpowiednie postępowanie klinicznie, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego (patrz punkty 4.8 oraz 5.1).

Hiperglikemia

Hiperglikemia i (lub) rozwój lub zaostrzenie cukrzycy, sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką były zgłaszane rzadko; w niektórych przypadkach nastąpił zgon pacjenta (patrz punkt 4.8). Niekiedy obserwowano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zalecane jest monitorowanie kliniczne, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjenci leczeni dowolnym lekiem przeciwpsychotycznym, także kwetiapiną, powinni być obserwowani pod kątem występowania oznak i objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą lub z czynnikami ryzyka cukrzycy powinni być regularnie monitorowani pod kątem pogorszenia kontroli glikemii. Należy prowadzić regularne pomiary masy ciała.

Lipidy

W badaniach klinicznych z kwetiapiną obserwowano zwiększenie stężenia triglicerydów, cholesterolu LDL oraz cholesterolu całkowitego, a także zmniejszenie stężenia frakcji HDL (patrz punkt 4.8). W razie zmian stężenia lipidów należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną.

Wydłużenie odstępu QT

Podczas badań klinicznych oraz stosowania kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie stwierdzono związku między stosowaniem kwetiapiny a występowaniem przetrwałego wydłużenia odstępu QT. W praktyce porejestracyjnej zgłaszano występowanie wydłużenia odstępu QT podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) oraz po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana u pacjentów z chorobami układu krążenia lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy też zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT lub jednocześnie z lekami neuroleptycznymi, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

Kardiomiopatia i zapalenie mięśnia sercowego

Kardiomiopatię i zapalenie mięśnia sercowego zgłaszano w toku badań klinicznych oraz w praktyce porejestacyjnej, jednakże nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego ich występowania ze stosowaniem kwetiapiny. Leczenie kwetiapiną należy poddać ponownej analizie u pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii lub zapalenia mięśnia sercowego.

Ostre objawy odstawienia

Po nagłym zaprzestaniu podawania kwetiapiny opisywano ostre objawy odstawienia, takie jak bezsenność, nudności, bóle 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 psychicznymi w przebiegu chorób otępiennych

Kwetiapina nie jest zatwierdzona do leczenia pacjentów z objawami psychicznymi w przebiegu chorób otępiennych.

W randomizowanych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo u pacjentów w przebiegu choroby otępiennej, po zastosowaniu niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych obserwowano w przybliżeniu 3-krotne zwiększenie ryzyka powikłań dotyczących układu naczyniowego mózgu. Mechanizm takiego działania nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych i w innych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

Meta-analiza danych dotyczących atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychicznymi w przebiegu choroby otępiennej występuje większe ryzyko zgonu niż w grupie otrzymującej placebo. Jednak w dwóch 10-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzonych w tej samej grupie pacjentów (n=710, średnia wieku 83 lata, grupa wiekowa 56-99 lat) śmiertelność w grupie leczonej produktem zawierającym kwetiapinę wynosiła 5,5% i 3,2% w grupie otrzymującej placebo. Przyczyny śmierci pacjentów były różne, odpowiadały spodziewanym dla tej populacji. Na podstawie tych danych nie można ustalić związku przyczynowego pomiędzy zgonami pacjentów w podeszłym wieku z zespołami otępiennymi, a stosowaniem kwetiapiny.

Zaburzenia połykania

Podczas leczenia kwetiapiną zgłaszano występowanie zaburzeń połykania (patrz punkt 4.8). Kwetiapina powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów zagrożonych wystąpieniem zachłystowego zapalenia płuc.

Zaparcie stolca i niedrożność jelit

Zaparcie stanowi czynnik ryzyka wystąpienia niedrożności jelit. Podczas leczenia kwetiapiną zgłaszano występowanie zaparcia i niedrożności jelit (patrz punkt 4.8), w tym również przypadki śmiertelne u pacjentów bardziej narażonych na wystąpienie niedrożności jelit, między innymi u tych, którzy przyjmują równolegle liczne leki, które zmniejszają motorykę jelit i (lub) którzy nie są w stanie zgłosić objawów zaparcia. U pacjentów z niedrożnością jelit należy stosować ściśle monitorowanie stanu klinicznego i pilne działania terapeutyczne.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Pacjenci leczeni lekami przeciwpsychotycznymi często zgłaszają się z nabytymi czynnikami ryzyka ŻChZZ, dlatego wszystkie możliwe czynniki ryzyka ŻChZZ należy zidentyfikować przed i podczas leczenia kwetiapiną i podjąć odpowiednie kroki zapobiegawcze.

Zapalenie trzustki

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

Dodatkowe informacje

Dane dotyczące stosowania jednocześnie kwetiapiny i kwasu walproinowego lub soli litu w ostrych epizodach manii u umiarkowanym i ciężkim nasileniu są ograniczone; jednakże terapia skojarzona była dobrze tolerowana (patrz punkt 4.8 i 5.1). Z danych wynika, że w 3. tygodniu występuje działanie addycyjne.

Laktoza

Tabletki leku Ketrel zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Żółciśń pomarańczowa, lak

Produkt Ketrel 25 mg zawiera lak żółciśń pomarańczowej, która może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest CYP 3A4. W badaniach nad interakcjami przeprowadzonych u zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) i ketokonazolu, inhibitora CYP3A4 powodowało 5-krotne do 8-krotnego 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 według AUC) średnio do 13% ekspozycji występującej po podaniu samej kwetiapiny; u niektórych pacjentów obserwowano jeszcze silniejszy efekt. W wyniku tej interakcji stężenie kwetiapiny w osoczu może być mniejsze, co może wpływać na skuteczność terapii kwetiapiną. Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (innego leku indukującego enzymy mikrosomalne) powodowało bardzo znaczne zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 450%. U pacjentów przyjmujących leki indukujące enzymy wątrobowe leczenie kwetiapiną można rozpocząć tylko, jeśli w opinii lekarza korzyść z zastosowania kwetiapiny przewyższa ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne, aby każda zmiana stosowania leku indukującego enzymy wątrobowe były stopniowe, a jeśli zachodzi taka potrzeba, był on zastąpiony innym lekiem nie wpływającym na enzymy wątrobowe (np. walproinian sodu) (patrz punkt 4.4).

Parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się istotnie po jednoczesnym zastosowaniu z lekiem przeciwdepresyjnym imipraminą (inhibitorem CYP 2D6) ani fluoksetyną (inhibitorem CYP 3A4 i CYP 2D6).

Parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się istotnie po jednoczesnym zastosowaniu z lekami przeciwpsychotycznymi, tj. rysperydonem lub haloperydolem. Jednoczesne podawanie kwetiapiny i tiorydazyny powoduje zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną.

Farmakokinetyka soli litu nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną.

W przypadku jednoczesnego stosowania kwasu walproinowego i kwetiapiny farmakokinetyka nie zmienia się w stopniu klinicznie istotnym. Badanie retrospektywne dzieci i młodzieży przyjmujących walproinian, kwetiapinę lub oba te leki wykazało większą częstość występowania leukopenii i neutropenii w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu z każdą z grup monoterapii.

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

Zalecana jest ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z lekami, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe lub wydłużać odstęp QT

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Pierwszy trymestr

Umiarkowana liczba opublikowanych danych na temat ciąży z ekspozycją na kwetiapinę (tj. od 300 do 1000 zakończonych ciąży), w tym raporty indywidualne oraz niektóre badania obserwacyjne, nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia wad u dziecka w związku ze stosowanym leczeniem. Jednakże, na podstawie wszystkich dostępnych danych nie można wyciągnąć ostatecznego wniosku na ten temat. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne oddziaływanie na rozród (patrz punkt 5.3). Z tego względu kwetiapina może być stosowana w ciąży, tylko jeżeli korzyści z jej stosowania usprawiedliwiają narażenie płodu na potencjalne zagrożenia.

Trzeci trymestr

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

Karmienie piersią

W oparciu o bardzo ograniczone dane z opublikowanych doniesień na temat wydzielania kwetiapiny do mleka kobiecego, trudno określić rzeczywistą skalę tego zjawiska podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych. Ze względu na brak solidnych danych, decyzję o tym czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać terapię produktem Ketrel, należy podjąć uwzględniając korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia kwetiapiną.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kwetiapina wpływa na czynność ośrodkowego układu nerwowego, zatem może zaburzać wykonywanie czynności, które wymagają pełnej sprawności psychicznej. Należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w ruchu, dopóki nie jest znana indywidualna wrażliwość pacjenta na lek.

4.8 Działania niepożądane

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

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

Tabela 1. Działania niepożądane związane z leczeniem kwetiapiną

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszona zawartość hemoglobiny ²²	Leukopenia ^{1, 28} , zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie liczby eozynofilów ²⁸	Małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi ¹³	Agranulocytoza ²⁶		Neutropenia ¹
Zaburzenia układu odpornościowego			Nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skórne)		Reakcja anafilaktyczna ⁵	

Zaburzenia endokrynologiczne		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		Nieadekwatne wydzielanie hormonu antydiuretycznego	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy ^{10,30} Zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (szczególnie frakcji LDL) ^{11,30} Zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL ^{17,30} , Zwiększenie masy ciała ^{8,30}	Zwiększenie łaknienia, Zwiększenie stężenia glukozy we krwi do poziomu hiperglikemii ^{6,30}	Hiponatremia ¹⁹ , Cukrzyca ^{1,5}	Zespół metaboliczny ^{2,9}	Zaostrzenie istniejącej cukrzycy	
Zaburzenia psychiczne		Dziwaczne sny i koszmary senne, Wyobrażenia samobójcze i zachowania samobójcze ²⁰		Somnambulizm oraz pokrewne reakcje i zachowania, takie jak mówienie przez sen oraz zaburzenia odżywiania związane ze snem		
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy ^{4,16} , senność ^{2,16} , ból głowy, objawy pozapiramidowe ^{1,21}	Dyzartria	Padaczka (napady drgawkowe) ¹ Zespół niespokojnych nóg, Dyskinezje późne ^{1,5} , Omdlenie ^{4,16}			
Zaburzenia serca		Częstoskurcz ⁴ , Kołatanie serca ²³	Wydłużenie odstępu QT ^{1,12,18} Rzadkoskurcz ^{3,2}			
Zaburzenia		Niewyraźne				

<i>oka</i>		widzenie				
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Niedociśnienia ortostatyczne ^{4, 16}		Żylna choroba zakrzepowozatorowa ¹		
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		Duszność ²³	Zapalenie błony śluzowej nosa			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Suchość w jamie ustnej	Zaparcie, niestrawność, wymioty ²⁵	Zaburzenia połykania ⁷	Zapalenie trzustki ¹ , Niedrożność jelit		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy ³ , Zwiększenie stężenia gamma-GT w surowicy ³	Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AST) w surowicy ³	Żółtaczka ⁵ , Zapalenie wątroby		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>					Obrzęk naczynioruchowy ⁵ , Zespół Stevensa-Johnsona ⁵	Toksyczna rozplywna martwica naskórka, Rumień wielopostaciowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>					Rabdomioliza	
<i>Zaburzenia nerek i układu moczowego</i>			Zatrzymanie moczu			
<i>Ciąża, poród i okres okołoporodowy</i>						Noworodkowy zespół odstawienia ³¹
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			Zaburzenie sprawności seksualnej	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia cyklu miesiączkowego		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Objawy odstawienia ^{1,9}	Łagodna astenia, obrzęk obwodowy, drażliwość, wysoka gorączka		Złośliwy zespół neuroleptyczny ¹ , hipotermia		
<i>Badania diagnostyczne</i>				Zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi ¹⁴		

(1) patrz punkt 4.4

(2) Senność może wystąpić zwykle podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia i zazwyczaj ustępuje w trakcie dalszego stosowania kwetiapiny.

- (3) Obserwowano bezobjawowe zwiększenie (odchylenie od normy do >3-krotności górnej granicy normy w dowolnym momencie) aktywności aminotransferaz (ALT, AST) lub GGTP u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Zwiększenie to zwykle ustępowało w trakcie dalszego leczenia kwetiapiną.
- (4) Kwetiapina, podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne blokujące receptory α_1 , może często powodować niedociśnienie ortostatyczne związane 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 wyliczono tylko na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu.
- (6) Stężenie glukozy we krwi na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) lub stężenie glukozy we krwi nie na czczo ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) przynajmniej w jednym badaniu.
- (7) Zwiększenie częstości występowania utrudnień w połknięciu 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 porównaniu z wyjściową. Występuje zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia u dorosłych.
- (9) Najczęściej występującymi objawami odstawienia obserwowanymi w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, uczucie zawrotu głowy i drażliwość. Częstość ich występowania zmniejszała się znacząco po tygodniu od zaprzestania leczenia.
- (10) Stężenie triglicerydów > 200 mg/ml ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacjenci < 18 lat) przynajmniej w jednym badaniu.
- (11) Stężenie cholesterolu ≥ 240 mg/ml ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pacjenci < 18 lat) przynajmniej w jednym badaniu. Zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o ≥ 30 mg/ml ($\geq 0,769$ mmol/l) obserwowano bardzo często. Średnia zmiana u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie, wyniosła 41,7 mg/ml ($\geq 1,07$ mmol/l).
- (12) Patrz tekst poniżej.
- (13) Liczba płytek $\leq 100 \times 10^9/l$ przynajmniej w jednym badaniu.
- (14) Na podstawie danych z raportów z badań klinicznych dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych, odnoszących się do zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi niezwiązanego z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.
- (15) Stężenia prolaktyny (pacjenci > 18 roku życia): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ mmol/l) mężczyźni; > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ mmol/l) kobiety w każdym wieku.
- (16) Mogą prowadzić do upadków.
- (17) Cholesterol frakcji HDL: < 40 mg/ml (1,025 mmol/l) u mężczyzn; < 50 mg/ml (1,282 mmol/l) u kobiet w dowolnym czasie.
- (18) Częstość występowania u pacjentów, u których stwierdzono odstęp QT w zakresie od < 450 ms do ≥ 450 ms ze zwiększeniem o ≥ 30 ms. W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny średnia zmiana i częstość występowania u pacjentów, u których nastąpiło znaczące klinicznie zwiększenie odstępu, są porównywalne z wynikiem w grupie placebo.
- (19) Zmiana od > 132 mmol/l do ≤ 132 mmol/l co najmniej w jednym badaniu.
- (20) Przypadki wyobrażeń oraz zachowań samobójczych były zgłaszane podczas leczenia kwetiapiną lub wkrótce po przerwaniu leczenia (patrz punkty 4.4 oraz 5.1).
- (21) Patrz punkt 5.1.
- (22) Zmniejszenie zawartości hemoglobiny do ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) u mężczyzn; do ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) u kobiet co najmniej w jednym pomiarze występowało u 11% pacjentów przyjmujących kwetiapinę we wszystkich badaniach obejmujących otwarte leczenie przedłużone. U tych pacjentów średnie maksymalne zmniejszenie zawartości hemoglobiny w dowolnym momencie wynosiło -1,50 g/dl.
- (23) Te zgłoszenia często miały miejsce w sytuacji, gdy występowały: częstoskurcz, zawroty głowy, niedociśnienie ortostatyczne i (lub) współistniejąca uprzednio choroba układu krążenia lub układu oddechowego.
- (24) Na podstawie odchyłeń 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 $< 0,8$ x dolnej granicy normy (pmol/l) a zmiana stężenia TSH jako > 5 mIU/l w dowolnym momencie.
- (25) Na podstawie zwiększonej częstości występowania wymiotów u pacjentów w wieku podeszłym (w 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 na podstawie pacjentów z ciężką neutropenią ($< 0,5 \times 10^9/l$) oraz wystąpienia zakażenia w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny (patrz punkt 4.4).
- (27) Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany liczby eozynofików są definiowane jako $> 1 \times 10^9$ komórek/l w dowolnym momencie.
- (28) Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany liczby krwinek białych (WBC) są definiowane jako $\leq 3 \times 10^9/l$ w dowolnym momencie.
- (29) Na podstawie raportów o działaniach niepożądanych dotyczących zespołu metabolicznego w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny.

- (30) U niektórych pacjentów w toku badań klinicznych obserwowano pogorszenie więcej niż jednego czynnika metabolicznego, którymi są masa ciała, stężenie glukozy we krwi oraz stężenie lipidów we krwi (patrz punkt 4.4).
- (31) Patrz punkt 4.6.
- (32) Może wystąpić podczas lub krótko po rozpoczęciu leczenia i może mu towarzyszyć niedociśnienie oraz (lub) omdlenie. Częstość jest oparta na raportach działań niepożądanych odnoszących się do bradykardii w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny.

Podczas leczenia lekami neuroleptycznymi obserwowano przypadki wydłużenia odstępu QTc, komorowych zaburzeń rytmu, nagłych niespodziewanych zgonów, zatrzymania akcji serca, oraz częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*. Uważa się, że są one 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. Poniżej podsumowano działania niepożądane, które mogą wystąpić częściej u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub których nie stwierdzono u pacjentów dorosłych.

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

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Zwiększenie stężenia prolaktyny ¹	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	Objawy pozapiramidowe ^{1,2}	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) Stężenia prolaktyny (pacjenci <18 roku życia): >20 µg/l (>869,56 mmol/l) u mężczyzn; >30 µg/l (>1130,428 mmol/l) u kobiet w każdym wieku. Zwiększenie stężenia prolaktyny do > 100 µg/l wystąpiło u mniej niż 1% pacjentów.
- (2) Na podstawie zmian powyżej klinicznie istotnych progów (przyjętych za kryteriami National Institutes of Health) lub zwiększenia >20 mmHg w odniesieniu do ciśnienia skurczowego lub o >10 mmHg w odniesieniu do ciśnienia rozkurczowego podczas dowolnego pomiaru w dwóch ostrych (3-6 tygodni) badaniach kontrolowanych placebo u dzieci i młodzieży w porównaniu z pacjentami dorosłymi.
- (3) Uwaga: Częstość występowania jest zbliżona do obserwowanej u dorosłych, jednak drażliwość u dzieci i młodzieży 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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Ogólnie rzecz biorąc, zgłaszane oznaki i objawy związane z przedawkowaniem kwetiapiny wynikały z nadmiernego nasilenia znanych efektów farmakologicznych substancji czynnej i były to senność i uspokojenie, częstoskurcz i niedociśnienie tętnicze. Przedawkowanie może prowadzić do wydłużenia odstępu QT, drgawek, stanu padaczkowego, rozpadu mięśni prążkowanych, niewydolności oddechowej, zatrzymania moczu, splątania, zespołu majaczeniowego oraz (lub) pobudzenia psychicznego, śpiączki oraz zgonu. Pacjenci ze współistniejącą uprzednio ciężką chorobą układu krążenia mogą być bardziej narażeni na wystąpienie efektów przedawkowania (patrz punkt 4.4, Niedociśnienie ortostatyczne).

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje swoista odtrutka dla kwetiapiny. W razie ciężkiego zatrucia, należy uwzględnić możliwość zażycia kilku leków. Pacjent powinien być leczony w oddziale intensywnej terapii. Zaleca się uzyskanie i utrzymywanie drożności dróg oddechowych, aby zapewnić odpowiednie natlenowanie i wentylację. Należy monitorować i podtrzymywać czynność układu sercowo-naczyniowego.

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

Nie badano stosowania środków zmniejszających wchłanianie w razie przedawkowania, jednak gdy podejrzewane jest ciężkie przedawkowanie, może być wskazane płukanie żołądka, najlepiej w ciągu godziny od zażycia leku. Należy również rozważyć podanie węgla aktywnego.

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05 AH 04

Mechanizm działania

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i obecny w osoczu u człowieka jej aktywny metabolit, norkwetiapina, działają na wiele receptorów neuroprzekazników. Kwetiapina i norkwetiapina mają powinowactwo do receptorów serotoninerdycznych (5HT2) w mózgu oraz receptorów dopaminergicznych (D1 i D2). Uważa się, że za przeciwpsychotyczne działanie kliniczne i małą częstość pozapiramidowych działań niepożądanych produktu zawierającego kwetiapinę, w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi, odpowiada bardziej wybiórcze działanie antagonistyczne wobec receptorów 5HT2 niż na receptory D2. Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują zauważalnego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, lecz mają duże powinowactwo do receptorów histaminergicznych oraz α 1-adrenergicznych, umiarkowane powinowactwo do receptorów α 2-adrenergicznych oraz umiarkowane do dużego powinowactwo do szeregu receptorów muskarynowych. Hamowanie przez norkwetiapinę czynnika transportującego norepinefrynę (NET) oraz jej częściowe oddziaływanie agonistyczne na receptory 5HT1A może przyczyniać się do skuteczności terapeutycznej produktu zawierającego kwetiapinę, jako leku przeciwdepresyjnego.

Działanie farmakodynamiczne

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

Z badań przedklinicznych, w których oceniano ryzyko wywołania objawów pozapiramidowych, wynika, że kwetiapina w przeciwieństwie do typowych leków przeciwpsychotycznych ma właściwości atypowe. Podczas długotrwałego stosowania kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów D2. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie kataleptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D2. Podczas przewlekłego stosowania kwetiapina wybiórczo hamuje przewodnictwo w neuronach układu limbicznego wywołując blokadę depolaryzacyjną szlaku mezolimbicznego, ale nie wpływając na zawierające dopaminę neurony układu nigrostriatalnego. Ponadto zarówno po ostrym, jak i długotrwałym podawaniu kwetiapina w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małej grupy Cebus uwrażliwionych na działanie neuroleptyków podawaniem haloperydolu, wcześniej nie otrzymujących kwetiapiny (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia

Wyniki trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią, z zastosowaniem różnych dawek kwetiapiny, nie wykazały różnicy między produktem zawierającym kwetiapinę a placebo, pod względem częstości wywoływania objawów pozapiramidowych ani jednoczesnego stosowania leków przeciwcholinergicznych. Badanie kliniczne kontrolowane placebo oceniające zastosowanie stałych dawek kwetiapiny w zakresie od 75 do 750 mg na dobę nie wykazało zwiększenia częstości objawów pozapiramidowych ani jednoczesnego stosowania leków przeciwcholinergicznych. Nie sprawdzano długookresowej skuteczności kwetiapiny w zapobieganiu schizofrenii w zaślepionych badaniach klinicznych. W badaniach otwartych, u pacjentów ze schizofrenią kwetiapina była skuteczna w utrzymaniu poprawy klinicznej podczas przedłużonego stosowania u pacjentów, u których uzyskano poprawę kliniczną po rozpoczęciu leczenia, co sugeruje skuteczność leczenia długotrwałego

Choroba dwubiegunowa

Wyniki czterech kontrolowanych badań klinicznych, w których oceniano dawki produktu zawierającego kwetiapinę (do 800 mg) w leczeniu objawów maniakalnych w przebiegu choroby dwubiegunowej, przy czym w dwóch badaniach stosowano kwetiapinę w monoterapii, a w dwóch w terapii skojarzonej z solami litu lub walproinianem sodu, nie wykazały różnic między grupami leczonymi kwetiapiną i placebo, pod względem częstości objawów pozapiramidowych ani jednoczesnego stosowania leków przeciwcholinergicznych..

W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano produkt zawierający kwetiapinę w monoterapii w leczeniu epizodów maniакаlnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, wykazał on większą skuteczność niż placebo w redukcji objawów maniакаlnych po 3 i po 12 tygodniach leczenia. Nie są dostępne żadne dane z badań długoterminowych, które mogłyby wykazać skuteczność produktu zawierającego ketaminę w zapobieganiu kolejnym epizodom maniакаlnym lub depresyjnym.

Dane dotyczące stosowania produktu zawierającego ketaminę z walproinianem sodu lub solami litu w leczeniu ostrych, umiarkowanych do ciężkich epizodów maniакаlnych przez 3 oraz 6 tygodni są ograniczone, jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez pacjentów. Dane z badań klinicznych wykazały, iż po 3 tygodniach występuje efekt addycyjny. Drugie badanie kliniczne nie wykazało efektu addycyjnego po 6 tygodniach leczenia.

Uśredniona dawka produktu zawierającego ketaminę w ostatnim tygodniu leczenia u pacjentów odpowiadających na leczenie wynosiła 600 mg na dobę, a u około 85% pacjentów była w zakresie 400 do 800 mg/dobę.

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

W przedłużonej obserwacji w dwóch z powyższych badań wykazano, że długotrwałe leczenie kwetiapiną w dawce 300 mg i 600 mg, w porównaniu do placebo, było skuteczniejsze w odniesieniu do objawów depresji, ale nie w odniesieniu do objawów maniакаlnych.

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

W jednym długotrwałym badaniu (do 2 lat leczenia) oceniającym przeciwdziałanie nawrotom u pacjentów z epizodami maniакаlnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, kwetiapina wykazała większą skuteczność w porównaniu z placebo w wydłużaniu czasu do nawrotu zmienionego nastroju (maniакаlnego, mieszanego lub depresyjnego) u pacjentów z chorobą dwubiegunową I typu. Zmiany nastrojów obserwowano u 91 pacjentów (22,5%) w grupie stosującej kwetiapinę, u 208 pacjentów (51,5%) w grupie placebo i u 95 (26,1%) w grupie leczonej solami litu. Nie wydaje się, by u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na terapię kwetiapiną, po zmianie terapii z kwetiapiny na lit nastąpiło wydłużenie czasu do nawrotu zmienionego nastroju w porównaniu z dalszym leczeniem kwetiapiną.

W badaniach klinicznych wykazano, że produkt zawierający kwetiapinę jest skuteczny w leczeniu schizofrenii i manii, gdy jest podawany dwa razy na dobę, chociaż okres półtrwania kwetiapiny wynosi około 7 godzin. Wskazują na to także dane z badań z użyciem emisyjnej tomografii komputerowej (PET), które wykazały, że połączenia kwetiapiny z receptorami 5HT₂ i D₂ utrzymywały się do 12 godzin po podaniu leku. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa dawek większych niż 800 mg/dobę.

Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych były podobne do tej w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% w przypadku kwetiapiny i 8,0% w przypadku placebo; epizody manii w chorobie dwubiegunowej: 11,2% w przypadku kwetiapiny i 11,4% w przypadku placebo).

W krótkotrwałych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzanych wśród pacjentów z dużą depresją (MDD) oraz pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej większy odsetek objawów pozapiramidowych był obserwowany u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo. W krótkotrwałych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych wśród pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do 3,8% w grupie placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących monoterapii w dużej depresji, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% przy stosowaniu produktu zawierającego kwetiapinę oraz 3,2% w przypadku placebo. W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym dotyczącym monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku z dużą depresją (MDD), skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej produkt zawierający kwetiapinę i 2,3% w grupie placebo. W przypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej jak i dużej depresji, częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzji, zaburzeń pozapiramidowych, drżeń, dyskinezy, dystonii, niepokoju ruchowego, mimowolnych skurczów mięśni, hiperaktywności psychoruchowej i sztywności mięśni) nie przekroczyła 4% w żadnej z badanych grup.

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

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

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

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

wystąpienia u pacjentów leczonych kwetiapiną przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochłonnych $<1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 2,9% a $<0,5 \times 10^9/l$ wynosiła 0,21%.

Z leczeniem kwetiapiną związane było występowanie zależnego od dawki zmniejszenia stężeń hormonów tarczycy. Częstość występowania tego zmniejszenia wynosiła 3,2% w przypadku kwetiapiny versus 2,7% w przypadku placebo. Częstość występowania wzajemnych, potencjalnie klinicznie istotnych zmniejszeń stężeń zarówno T3 lub T4 oraz TSH w tych badaniach była mała, a obserwowane zmiany poziomów hormonów tarczycy nie były związane z klinicznie objawową niedoczynnością tarczycy. Zmniejszenie całkowitej oraz wolnej T4 było maksymalne w pierwszych sześciu tygodniach leczenia kwetiapiną, bez dalszego zmniejszania się ich w toku leczenia długoterminowego. W około 2/3 wszystkich przypadków zaprzestanie leczenia kwetiapiną skutkowało odwróceniem efektu leku na poziom całkowitej i wolnej T4, niezależnie od czasu trwania leczenia.

Zaćma / zmętnienie soczewki

W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę kataraktogennego wpływu produktu zawierającego kwetiapinę (w dawkach 200-800 mg/dobę) versus rysperydon (w dawkach 2-8 mg) u pacjentów z zaburzeniem schizoafektywnym, odsetek pacjentów ze zwiększeniem stopnia zmętnienia soczewki nie był większy u pacjentów przyjmujących kwetiapinę (4%) w porównaniu z rysperydonem (10%), w odniesieniu do pacjentów z okresem ekspozycji na lek wynoszącym co najmniej 21 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu zawierającego kwetiapinę w leczeniu zaburzeń maniакаlnych badane były w 3-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo (n=284 pacjentów z USA, w wieku od 10-17 lat). Około 45% pacjentów miało dodatkowo rozpoznanie ADHD. Ponadto, przeprowadzono również 6-tygodniowe kontrolowane placebo badanie dotyczące leczenia schizofrenii (n=222 pacjentów, w wieku 13-17 lat). W obu badaniach wykluczono pacjentów ze stwierdzonym brakiem odpowiedzi na stosowanie kwetiapiny. Stosowanie kwetiapiny rozpoczęto od dawki 50 mg/dobę i w 2. dniu zwiększono do 100 mg/dobę; następnie dawka była zwiększana do dawki docelowej (zaburzenia maniакаlne – 400-600 mg/dobę; schizofrenia – 400-800 mg/dobę) o 100 mg dziennie i była podawana w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

W badaniach dotyczących zaburzeń maniакаlnych, różnica zmiany średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów (LS) względem wartości wyjściowej łącznej punktacji w skali YMRS (substancja czynna minus placebo) wynosiła -5,21 dla produktu zawierającego kwetiapinę w dawce 400 mg/dobę i -6,56 dla produktu zawierającego kwetiapinę w dawce 600 mg/dobę. Odsetek odpowiedzi (poprawa według skali YMRS $\geq 50\%$) wynosił 64% w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 400 mg/dobę, 58% w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 600 mg/dobę i 37% w grupie kontrolowanej placebo.

W badaniach dotyczących schizofrenii, różnica zmiany średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów (LS) względem wartości wyjściowej łącznej punktacji w skali PANSS (substancja czynna minus placebo) wynosiła -8,16 dla produktu zawierającego kwetiapinę w dawce 400 mg/dobę i -9,29 dla produktu zawierającego kwetiapinę w dawce 800 mg/dobę. Ani niskie (400 mg/dobę) ani wysokie (800 mg/dobę) dawki kwetiapiny nie wykazały lepszej skuteczności niż placebo pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź, zdefiniowaną jako $\geq 30\%$ redukcję łącznej punktacji w skali PANSS względem wartości wyjściowych. Zarówno w zaburzeniach maniакаlnych, jak i w schizofrenii, stosowanie wyższych dawek skutkowało liczbowo mniejszym odsetkiem odpowiedzi.

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

Nie są dostępne dane dotyczące wyników utrzymania efektu leczenia lub zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

Bezpieczeństwo kliniczne

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

Bezpieczeństwo stosowania długoterminowego

26-tygodniowe otwarte przedłużenie badań ostrych (n=380 pacjentów), w którym produkt zawierający kwetiapinę był dawkowany w sposób elastyczny w zakresie dawek 400-800 mg/dobę, dostarczyło dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa. Zwiększenie ciśnienia tętniczego było zgłaszane u dzieci i młodzieży, a zwiększenie łaknienia, objawy pozapiramidowe oraz zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy były notowane u dzieci i młodzieży częściej niż wśród pacjentów dorosłych (patrz punkty 4.4 oraz 4.8). Jeżeli chodzi o przyrost masy ciała, to po uwzględnieniu prawidłowego wzrostu w dłuższym czasie, jako miarę klinicznie istotnej zmiany przyjęto zwiększenie wskaźnika masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI) o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego; kryterium to spełniło 18,3% pacjentów, którzy byli leczeni kwetiapiną przez co najmniej 26 tygodni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana i intensywnie metabolizowana.. Przyjmowanie z pokarmem nie ma znaczącego wpływu na biodostępność kwetiapiny. Maksymalne stężenie molowe czynnego metabolitu, norkwetiapiny, w stanie stacjonarnym wynosi około 35% wartości uzyskiwanych dla kwetiapiny. Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa w zakresie zatwierdzonych dawek terapeutycznych.i zależna od dawki. .

Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza

Metabolizm

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

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

Około 73% radioaktywności wydalane jest w moczu, a 21% w kale.

Ustalono, że kwetiapina i kilka jej metabolitów (w tym norkwetiapina) są słabymi inhibitorami aktywności ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. 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 mg 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 celowanym badaniu interakcji u pacjentów z psychozami nie obserwowano zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

Eliminacja

Okresy półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i norkwetiapiny wynoszą odpowiednio około 7 i 12 godzin. Średnia frakcja molowa podanej dawki w postaci wolnej kwetiapiny oraz aktywnego u ludzi metabolitu norkwetiapiny wydalana w moczu wynosi <5%.

Specjalne grupy pacjentów

Płeć

Farmakokinetyka kwetiapiny nie różni się u mężczyzn i kobiet.

Osoby w wieku podeszłym

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

Zaburzenie czynności nerek

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

Zaburzenie czynności wątroby

Średni klirens kwetiapiny w osoczu zmniejsza się o około 25% u osób ze stwierdzonym upośledzeniem czynności wątroby (stabilna marskość alkoholowa wątroby). Jako że kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, u pacjentów z upośledzeniem 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

Poddano analizie dane z badań farmakokinetycznych przeprowadzonych z udziałem 9 dzieci w wieku 10–12 lat i 12 młodych pacjentów stosujących ustalone dawki 400 mg kwetiapiny 2 razy na dobę. W stanie stacjonarym, 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 części 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.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro* badaniach służących ocenie genotoksyczności nie obserwowano genotoksycznego działania kwetiapiny. U zwierząt laboratoryjnych po dawkach mogących mieć znaczenie kliniczne obserwowano zaburzenia, które dotychczas nie zostały potwierdzone w długotrwałych badaniach.

U szczurów obserwowano zmianę pigmentacji tarczycy, u małp *Cynomolgus* obserwowano hipertrofię komórek pęcherzykowych tarczycy, zmniejszenie stężenia T₃ w osoczu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie ilości białych i czerwonych krwinek, u psów zmętnienie rogówki i zaćmę. Zaćma/zmętnienie soczewki patrz punkt 5.1)

W badaniu toksycznego oddziaływania na zarodek i płód u królików obserwowano zwiększoną częstość występowania przykurczu łap przednich i tylnych. Efekt ten występował, gdy widoczne było oddziaływanie leku na organizm matczyne, co przejawiało się zmniejszonym przyrostem masy ciała ciężarnej samicy. Te działania były wyraźnie dla ekspozycji u samicy podobnej lub nieco większej niż występujące u ludzi przy stosowaniu maksymalnej dawki terapeutycznej. Istotność tych spostrzeżeń dla stosowania leku u ludzi jest nieznana.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletka (Ketrel 25 mg)

Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan bezwodny
Laktoza jednowodna
Kopowidon
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Skład otoczki

Lak żółcieni pomarańczowej
Opadry HP White

Tabletka (Ketrel 100 mg)

Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan bezwodny
Laktoza jednowodna
Kopowidon
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Skład otoczki

Lak żółcieni chinolinowej
Opadry HP White

Tabletka (Ketrel 200 mg)

Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan bezwodny
Laktoza jednowodna
Kopowidon
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Skład otoczki

Opadry HP White

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik polietylenowy o pojemności 30 ml (Ketrel 25 mg), z zakrętką polipropylenową zawierającą środek pochłaniający wilgoć, z pierścieniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku. W jednym pojemniku znajduje się 30 tabletek powlekanych po 25 mg.

Pojemnik polietylenowy o pojemności 30 ml (Ketrel 100 mg), z zakrętką polipropylenową zawierającą środek pochłaniający wilgoć, z pierścieniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku. W jednym pojemniku znajduje się 60 tabletek powlekanych po 100 mg.

Pojemnik polietylenowy o pojemności 75 ml (Ketrel 200 mg), z zakrętką polipropylenową zawierającą środek pochłaniający wilgoć, z pierścieniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku. W jednym pojemniku znajduje się 30 lub 60 tabletek powlekanych po 200 mg.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

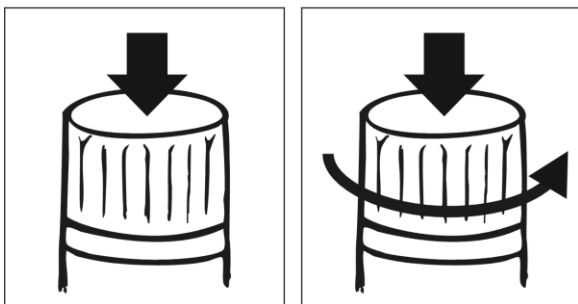
6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

W celu ochrony leku przed dostępem osób niepowołanych, zakrętka opakowania zaopatrzona jest w plombę gwarancyjną.

Należy postępować zgodnie z poniższymi rysunkami w celu prawidłowego otwarcia opakowania:

1)WCISNAĆ MOCNO
ZAKRĘTKĘ

2)WCIŚNIĘTĄ ZAKRĘTKĘ
PRZEKRĘCIĆ O PÓŁ OBROTU



Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z miejscowymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Celon Pharma S.A.
ul. Ogrodowa 2A, Kielpin
05-092 Łomianki
Tel.: (22) 751 59 33
Fax.: (22) 751 44 58
e-mail: info@celonpharma.com

8. NYMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie MZ nr: 11979
Pozwolenie MZ nr: 11980
Pozwolenie MZ nr: 11981

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

27.12.2005/ 27.01.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.2016

KET/28/10/2016