CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Setinin, 25 mg, tabletki powlekane
Setinin, 100 mg, tabletki powlekane
Setinin, 200 mg, tabletki powlekane
Setinin, 300 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka 25 mg zawiera 25 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna, co odpowiada 5,3 mg laktozy bezwodnej.

Każda tabletka 100 mg zawiera 100 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna, co odpowiada 21,2 mg laktozy bezwodnej.

Każda tabletka 200 mg zawiera 200 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna, co odpowiada 42,3 mg laktozy bezwodnej.

Każda tabletka 300 mg zawiera 300 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna, co odpowiada 63,5 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Setinin 25 mg to tabletka powlekana, okrągła, o średnicy 5,5 mm, obustronnie wypukła, jasnopomarańczowa oraz z wytłoczeniem „Q” po jednej stronie.

Setinin 100 mg to tabletka powlekana, okrągła, o średnicy 8,5 mm, obustronnie wypukła, żółta oraz z wytłoczeniem „Q” po jednej stronie.

Setinin 200 mg to tabletka powlekana, owalna, o wymiarach 16 mm x 8,2 mm, obustronnie wypukła, biała oraz z wytłoczeniem „Q” po jednej stronie.

Setinin 300 mg to tabletka powlekana, owalna, o wymiarach 19 mm x 7,6 mm, obustronnie wypukła, biała oraz z wytłoczeniem „Q” po jednej stronie i wytłoczeniem „300” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁÓWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Setinin jest wskazany w leczeniu:
- schizofrenii
- choroby dwubiegunowej:

- leczenie umiarkowanych i ciężkich epizodów maniakalnych w przebiegu choroby dwubiegunowej;
- leczenie epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej;
- zapobieganie nawrotom epizodów maniakalnych lub epizodów depresji u pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dorośli

Leczenie schizofrenii
W leczeniu schizofrenii lek Setinin należy przyjmować dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobowa przez pierwsze 4 dni leczenia wynosi 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.), 300 mg (dzień 4.).
Od 4. dnia, dawka powinna być stopniowo zwiększana do dawki zazwyczaj skutecznej od 300 do 450 mg na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie, dawka może być zmieniana w zakresie od 150 do 750 mg na dobę.

Leczenie epizodów maniakalnych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej
W leczeniu epizodów maniakalnych w przebiegu choroby dwubiegunowej lek Setinin należy przyjmować dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobowa w trakcie pierwszych czterech dni leczenia wynosi 100 mg (dzień 1.), 200 mg (dzień 2.), 300 mg (dzień 3.) i 400 mg (dzień 4.). Następnie dawka powinna być stopniowo zwiększana aż do dawki dobowej 800 mg w 6. dniu leczenia; zwiększenie dawki nie powinno przekraczać 200 mg/dobę. Zależnie od odpowiedzi klinicznej i indywidualnej tolerancji pacjenta dawka dobowa w leczeniu podtrzymującym może wynosić od 200 do 800 mg/dobę. Zwykle dawka skuteczna mieści się w zakresie od 400 do 800 mg/dobę.

Leczenie epizodów depresji o ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej
Lek Setinin należy przyjmować raz na dobę, wieczorem, 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 dobowa wynosi 300 mg.
W badaniach klinicznych nie zaobserwowano dodatkowych korzyści w grupie pacjentów przyjmujących dawkę 600 mg na dobę w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących dawkę 300 mg na dobę (patrz punkt 5.1).
Niektórzy pacjenci mogą stosować dawki 600 mg na dobę. Dawki większe niż 300 mg na dobę powinny być zalecane przez lekarza doświadczonego w leczeniu choroby dwubiegunowej.
W badaniach klinicznych wykazano, że w indywidualnych przypadkach, w zależności od tolerancji pacjenta na lek, należy rozważyć zmniejszenie dawki do minimum 200 mg.

Zapobieganie nawrotom epizodów choroby dwubiegunowej
W zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych, mieszanych i depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej u pacjentów, którzy reagowali na leczenie kwetiapiną w leczeniu ostrej fazy choroby, należy kontynuować leczenie z zastosowaniem tej samej dawki. Dawkę należy dostosować w zakresie od 300 do 800 mg dwa razy na dobę, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta. Jest ważne, aby w terapii podtrzymującej stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Pacjenci w podeszłym wieku
Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, kwetiapinę należy stosować z ostrożnością u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie dawkowania. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta, może być konieczne wolniejsze zwiększanie dawki i podawanie mniejszej dawki dobowej w porównaniu do dawek stosowanych u pacjentów młodszych.

U pacjentów w podeszłym wieku średni klirens kwetiapiny był zmniejszony o 30-50% w porównaniu z wartościami u młodszych pacjentów.

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

Dzieci i młodzież
Lek Setinin nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia, ze względu na brak danych potwierdzających stosowanie w tej grupie wiekowej. Dane dostępne z kontrolowanych placebo badań klinicznych zamieszczono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Zaburzenia czynności nerek
Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne.

Zaburzenia czynności wątroby
Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego też, kwetiapina powinna być stosowania z ostrożnością u pacjentów ze znanymi zaburzeniami czynności wątroby, zwłaszcza w początkowym okresie dawkowania.

U pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby, leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg/dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i indywidualnej tolerancji przez pacjenta, dawkę dziennie należy stopniowo zwiększać od 25 mg do 50 mg na dobę, aż do osiągnięcia dawki skutecznej.

Sposób podawania
Lek Setinin można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Dzieci i młodzież
Nie zaleca się stosowania leku Setinin u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia, ze względu na brak danych potwierdzających stosowanie w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne dotyczące stosowania kwetiapiny wykazały, że w porównaniu do znanego profilu bezpieczeństwa określonego dla pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8) niektóre działania niepożądane występowały z większą częstością u dzieci i młodzieży (wzrost apetytu, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy, wymioty, zapalenia błony śluzowej nosa oraz omdlenia) lub mogą mieć inne konsekwencje u dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe i drażliwość), a także zaobserwowano działanie niepożądane, nie występujące wcześniej u pacjentów dorosłych (wzrost ciśnienia tętniczego krwi). Odnotowano również zmiany w badaniach czynności tarczycy u dzieci i młodzieży.

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

Kontrolowane placebo badania kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży stosujących kwetiapinę wykazały w leczeniu schizofrenii i manii w przebiegu choroby dwubiegunowej oraz depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej wzrost incydentów objawów pozapiramidowych (ang. extrapyramidal symptoms EPS) podczas przyjmowania kwetiapiny w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo (patrz punkt 4.8).

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego
Depresja w przebiegu choroby dwubiegunowej jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej klinicznie remisji. Poprawa może nie nastąpić przez kilka pierwszych lub więcej tygodni leczenia i w związku z tym 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 powinien rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym przerwaniu leczenia, z powodu znanych czynników ryzyka związanych z leczoną chorobą. Inne zaburzenia psychiczne, w których zalecana jest kwetiapina, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi epizodami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znaczny stopień skłonności samobójczych, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone w porównaniu z placebo ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat stosujących leki przeciwdepresyjne.

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

W krótkotrwałych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, z udziałem pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi w chorobie dwubiegunowej stwierdzono zwiększone ryzyko zachowań samobójczych u młodych pacjentów (w wieku poniżej 25 lat) leczonych kwetiapiną w porównaniu z pacjentami leczonymi 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 z udziałem dorosłych pacjentów, stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych (ang. extrapyramidal syndrome - EPS), w porównaniu do grupy pacjentów leczonych z powodu ciężkich epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej stosującej placebo (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Stosowanie kwetiapiny związane było z rozwojem akatyzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub przykrym niepokojem i potrzebą ruchu, które często związane są z niemożliwością siedzenia lub stania w miejscu. Objawy te są bardziej prawdopodobne w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których rozwiną się te objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

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

Senność i zawroty głowy
Stosowanie kwetiapiny związane jest z wystąpieniem uczucia senności i podobnych objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych pacjentów z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci, u których obserwowano silne uczucie senności, mogą wymagać częstszych wizyt przez okres minimum 2 tygodni od pojawienia się senności lub do czasu poprawy objawów; konieczne może być rozważenie przerwania leczenia.

Niedociśnienie ortostatyczne
Leczeniu kwetiapiną towarzyszyło niedociśnienie ortostatyczne i związane z tym zawroty głowy (patrz punkt 4.8), które podobnie jak senność, występują zwykle w początkowej fazie zwiększania dawki. Może to zwiększyć częstość przypadkowych urazów (upadki), szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego należy poradzić pacjentom zachowanie ostrożności do czasu, aż zapoznają się z potencjalnym wpływem produktu.

Kwetiapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniowo-mózgową, lub innymi stanami predysponującymi 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. Brak dostępnych danych dotyczących występowania napadów padaczki u pacjentów z padaczką 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 ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym również kwetiapiny (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej. W razie wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego należy przerwać leczenie kwetiapiną i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka Neutropenia i Agranulocytoza
W badaniach klinicznych z kwetiapiną niezbyt często obserwowano ciężką neutropenię (liczba neutrofili $<0,5 \times 10^9$/l). Większość przypadków ciężkiej neutropenii występowało w ciągu paru miesięcy od rozpoczęcia leczenia kwetiapiną. Nie było to związane z dawką. Podczas badań po wprowadzeniu produktu na rynek w niektórych przypadkach nastąpił zgon. Do możliwych czynników ryzyka neutropenii włączono uprzednio istniejącą małą liczbę białych krwinek i przyjmowanie leku wywołującego neutropenię w wywiadzie. Jednakże, w niektórych przypadkach neutropenia wystąpiła u pacjentów bez wcześniejszych czynników ryzyka. Należy przerwać stosowanie kwetiapiny u pacjentów z liczbą neutrofili $<1,0 \times 10^9$/l. Pacjenci powinni być obserwowani pod kątem

wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażeń oraz liczby neutrofili (aż do przekroczenia liczby 1,5 x 10^9/l) (patrz punkt 5.1).

U pacjentów z objawami infekcji lub u których występuje gorączką (przy braku oczywistych przyczyn tych objawów) należy rozważyć wystąpienie neutropenii, którą należy poddać odpowiedniemu leczeniu.

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

Interakcje
Patrz również punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z lekami silnie indukującymi enzymy wątrobowe, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, przyczynia się do wyraźnego zmniejszenia stężenia kwetiapiny, co z kolei może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną.

U pacjentów, u których stosowane są leki indukujące enzymy wątrobowe, leczenie kwetiapiną należy rozpoczynać tylko wtedy, jeżeli lekarz stwierdzi, że korzyści wynikające z takiego leczenia przewyższają ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekami indukującymi enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby każda zmiana w leczeniu lekiem indukującym enzymy wątrobowe była stopniowa i jeśli to konieczne, lek ten może zostać zastąpiony lekiem nieindukującym enzymów wątrobowych (np. sodu walproinian).

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

Hiperglikemia
W rzadkich przypadkach podczas leczenia kwetiapiną obserwowano hiperglikemię i (lub) zaostrzenie cukrzycy, której czasem towarzyszyła kwasica ketonowa lub śpiączka. Znanych jest kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). Niekiedy donoszono o wcześniejszym zwiększeniu masy ciała, co mogło być czynnikiem predysponującym. Zaleca się stosowne monitorowanie stanu klinicznego pacjentów zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych. Pacjenci stosujący leki przeciwpsychotyczne, w tym kwetiapinę, powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia oznak i objawów hiperglikemii (takie jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie). Pacjentów z cukrzycą lub wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy należy kontrolować pod kątem pogorszenia stężenia glukozy. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

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

Wydłużenie odstępu QT
Dane z badań klinicznych i ze stosowania kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie potwierdziły związku kwetiapiny z trwałym wydłużeniem całkowitego odstępu QT. Po wprowadzeniu leku do obrotu, przy podawaniu dawek terapeutycznych (patrz punkt 4.8) i podczas przedawkowania (patrz punkt 4.9), zgłaszano wydłużenie odstępu QT.
Podobnie jednak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest

stosowana jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT albo z lekami neuroleptycznymi, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym syndromem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią i hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

Kardiomiopatia i zapalenie mięśnia sercowego
Kardiomiopatię i zapalenie mięśnia sercowego zgłaszano w toku badań klinicznych oraz w praktyce porejestracyjnej, 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.

Objawy odstawienne
Po nagłym zaprzestaniu podawania kwetiapiny opisywano ostre objawy odstawienne, takie jak: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Wskazane jest stopniowe odstawianie kwetiapiny przez okres przynajmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z demencją związaną z psychozą
Kwetiapina nie jest wskazana w leczeniu objawów demencji związanych z psychozą.

W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, z zastosowaniem niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych, przeprowadzonych z udziałem pacjentów z demencją, obserwowano około 3-krotne zwiększenie występowania powikłań ze strony układu naczyniowego mózgu.
Mechanizm wpływający na zwiększenie ryzyka nie jest znany. Zwiększone ryzyko nie może być wykluczone dla innych leków przeciwpsychotycznych czy innych grup pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru.

W metaanalizie atypowych leków przeciwpsychotycznych odnotowano zwiększone ryzyko zgonu w grupie pacjentów w podeszłym wieku z demencją związaną z psychozą w porównaniu do grupy placebo. Jednakże w dwóch trwających 10 tygodni badaniach dotyczących kwetiapiny, kontrolowanych placebo z udziałem tej samej grupy pacjentów (n=710, średni wiek 83 lata, zakres wieku 56-99 lat), śmiertelność w grupie pacjentów stosujących kwetiapinę wynosiła 5,5% w porównaniu do 3,2% w grupie placebo. Pacjenci uczestniczący w tym badaniu umierali z różnych przyczyn, zgodnych z przewidywanymi w tej populacji. Dane te nie pozwalają na określenie związku przyczynowego pomiędzy leczeniem kwetiapiną i zgonami w grupie pacjentów w podeszłym wieku z demencją.

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

Zaparcia i niedrożność jelit
Zaparcia stanowią czynnik ryzyka niedrożności jelit. U pacjentów leczonych kwetiapiną odnotowano wystąpienie zaparć i niedrożność jelit (patrz punkt 4.8), włącznie z raportowaniem zgonów pacjentów, którzy znajdowali się w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia niedrożności jelit, w tym także tych pacjentów, którzy otrzymywali jednocześnie wiele leków zmniejszających perystaltykę jelit i (lub) nie zgłaszali objawów zaparcia. U pacjentów z niedrożnością jelit należy stosować ścisłe monitorowanie stanu klinicznego i pilne działania terapeutyczne.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty zakrzepicy z zatorami w układzie żylnym (ang. venous thromboembolism, VTE). Ponieważ u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka zakrzepicy z zatorami w układzie żylnym, przed i podczas terapii kwetiapiną należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE oraz podjąć działania zapobiegające wystąpieniu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Zapalenie trzustki
Podczas badań klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano przypadki zapalenia trzustki. Nie wszystkie raporty z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu były oceniane pod kątem występujących u wielu pacjentów czynników ryzyka, mających związek z wystąpieniem zapalenia trzustki, takich jak: zwiększone stężenie triglicerydów (patrz punkt 4.4), kamica żółciowa i spożywanie alkoholu.

Informacje dodatkowe
Dane dotyczące jednoczesnego stosowania kwetiapiny z walproinianem semisodu lub litem w ostrych epizodach manii o umiarkowanym i ciężkim nasileniu są ograniczone, jednakże skojarzone leczenie było dobrze tolerowane (patrz punkt 4.8 i 5.1). Z danych wynika, że w 3. tygodniu występuje działanie addycyjne.

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

Laktoza
Lek Setinin zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci, cierpiący na rzadkie dziedziczne schorzenia, związane z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Biorąc pod uwagę wpływ kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego jej stosowania z innymi lekami działającymi ośrodkowo lub z alkoholem.

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest enzymem odpowiedzialnym głównie za metabolizm kwetiapiny z udziałem cytochromu P450. W badaniach interakcji na zdrowych ochotnikach, jednoczesne stosowanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem (inhibitor CYP3A4) powodowało zwiększenie AUC kwetiapiny o 5 do 8 razy. Dlatego też, jednoczesne stosowanie kwetiapiny z inhibitorami CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się także spożywania soku grejpfrutowego podczas terapii kwetiapiną.

W badaniu z udziałem pacjentów, u których stosowano dawki wielokrotne, prowadzonym w celu określenia farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed leczeniem i podczas leczenia karbamazepiną (znany induktor enzymów wątrobowych), jednoczesne podawanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Zwiększenie klirensu powodowało zmniejszenie dostępności układowej kwetiapiny (mierzonej jako AUC) do średnio 13% dostępności obserwowanej podczas stosowania samej kwetiapiny; chociaż u niektórych pacjentów obserwowano silniejszy efekt. W wyniku tej interakcji może dojść do zmniejszenia stężenia kwetiapiny w osoczu, co może wpłynąć na skuteczność leczenia kwetiapiną.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (inny lek indukujący enzymy mikrosomalne) powodowało znaczne zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 450%. U pacjentów stosujących induktory enzymów wątrobowych, rozpoczęcie leczenia kwetiapiną może nastąpić tylko wtedy, gdy lekarz określi, że korzyści wynikające z terapii kwetiapiną przewyższają ryzyko wynikające z przerwania leczenia induktorami enzymów wątrobowych. Ważne jest, aby jakakolwiek zmiana dawkowania induktorów enzymów wątrobowych była wprowadzana stopniowo, a w razie konieczności induktory należy zastąpić produktami nieindukującymi enzymów wątrobowych (np. sodu walproinian) (patrz także punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z przeciwdepresyjną imipraminą (znanym inhibitorem CYP 2D6) lub fluoksetyną (znanym inhibitorem CYP 3A4 i CYP 2D6) nie wykazywało znaczącego wpływu na farmakokinetykę kwetiapiny.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z przeciwpsychotycznym rysperydonem lub haloperydolem nie zmieniały znacząco parametrów farmakokinetycznych kwetiapiny. Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i tiorydazyny zwiększało klirens kwetiapiny o około 70%.

Jednoczesne podawanie kwetiapiny z cymetydyną nie wykazywało znaczącego wpływu na farmakokinetykę kwetiapiny.

Farmakokinetyka soli litu nie ulegała zmianie podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną.

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

Jednoczesne stosowanie sodu walproinianu i kwetiapiny nie zmieniało znacząco klinicznie farmakokinetyki obu substancji. Badania retrospektywne z udziałem dzieci oraz dorosłych, którzy otrzymywali kwas walproinowy, kwetiapinę lub obie substancje jednocześnie, wykazały zwiększoną częstotliwość występowania leukopenii i neutropenii w grupie otrzymującej kombinację leków w porównaniu z grupami pacjentów stosującymi leki w monoterapii.

Nie prowadzono badań interakcji z często stosowanymi lekami sercowo-naczyniowymi.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z lekami, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe lub wydłużać odstęp QT.

Zgłaszano przypadki fałszywie dodatniego wyniku testu immunologicznego dla metadonu i trójpierścieniowych antydepresantów 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 ciąż z ekspozycją na kwetiapinę (tj. od 300 do 1000 zakończonych ciąż), w tym raporty indywidualne oraz niektóre badania obserwacyjne, nie wskazują na istnienie zwiększonego ryzyka wystąpienia wad u dziecka w związku ze stosowanym leczeniem. Jednakże, na podstawie wszystkich dostępnych danych nie można wyciągnąć ostatecznego wniosku na ten temat. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne oddziaływanie na rozród (patrz punkt 5.3). Z tego względu kwetiapinę można stosować w okresie ciąży tylko wówczas, gdy korzyści przewyższają ryzyko.

Trzeci trymestr

U noworodków narażonych na działanie leków antypsychotycznych (w tym kwetiapinę) w trzecim trymestrze ciąży, występuje ryzyko reakcji niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) objawów odstawiennych, które mogą różnić się ciężkością i czasem trwania po porodzie. Obserwowano: pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia w przyjmowaniu pokarmu. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane.

Karmienie piersią
W oparciu o bardzo ograniczone dane z opublikowanych badań na temat wydzielania kwetiapiny do mleka kobiecego, wielkość wydzielania kwetiapiny do mleka podczas jej stosowania w dawkach terapeutycznych wydaje się niespójna. Ze względu na brak solidnych danych, decyzję o tym czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać terapię produktem Setinin, 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 obsługiwania maszyn

Kwetiapina może wpływać na czynności wymagające uwagi, w związku z jej działaniem na ośrodkowy układ nerwowy. Dlatego należy ostrzec pacjentów przed prowadzeniem pojazdów i obsługą maszyn do czasu poznania ich reakcji na lek.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia kwetiapiną były (≥ 10%) senność, zawroty głowy, ból głowy, suchość w ustach, objawy odstawienia (przerwania leczenia), zwiększenie poziomu triglicerydów, zwiększenie poziomu cholesterolu całkowitego (głównie cholesterolu LDL), zmniejszenie poziomu cholesterolu HDL, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie poziomu hemoglobiny oraz objawy pozapiramidowe.

Częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny zostały podane w formacie zgodnym z zaleceniami Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group 1995).

Tabela 1. Działania niepożądane związane z leczeniem kwetiapiną

Częstość występowania działań niepożądanych została sklasyfikowana w sposób następujący: bardzo często (≥l/10), często (≥l/100, <1/10), niezbyt często (≥1/1 000, <1/100), rzadko (≥l/10 000, <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), oraz częstość nieznana (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

Klasa układów narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Częstość nieznana**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny[22]	Leukopenia[1,28], zmniejszenie liczby neutrofili, zwiększenie liczby eozynofili[27]	Małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi[13]	Agranulocytoza[26]		Neutropenia[1]
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (w tym skórne reakcje alergiczne)		Reakcje anafilaktyczne[5]	
Zaburzenia endokrynologiczne		Hiperprolaktynemia[15], zmniejszenie stężenia	Zmniejszenie stężenia wolnego T_3[24], niedoczynność		Zespół niedostosowanego wydzielania	

		całkowitego i wolnego T_4[24], zmniejszenie stężenia całkowitego T_3[24], wzrost stężenia TSH[24]	tarczycy[21]		hormonu antydiuretyn-cznego	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi[10, 30], zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL)[11, 30], zmniejszenie poziomu cholesterolu HDL[17, 30], zwiększenie masy ciała[8, 30]	Zwiększenie apetytu, zwiększenie stężenia glukozy we krwi do wartości hiperglikemii[6, 30]	Hiponatremia [19], cukrzyca[1,5]	Zespół metaboliczny[29]	Zaostrzenie istniejącej cukrzycy	
Zaburzenia psychiczne		Nieprawidłowe sny, koszmary senne, myśli samobójcze, zachowania samobojcze[20]		Lunatykowanie i podobne rodzaje zachowań takie jak: mówienie we śnie, zaburzenia odżywiania związane ze snem		
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy[4, 16], senność[2, 16],ból głowy, objawy pozapiramidowe[1,21]	Dyzartria	Drgawki[1], zespół niespokojnych nóg, późne dyskinezy[1, 5], omdlenia [4,16]			
Zaburzenia serca		Tachykardia[4], kołatanie serca[23]	Wydłużenie odstępu QT[1, 12, 18], bradykardia[32]			
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie				
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie ortostatyczne[4, 16]		Zakrzepica żył głębokich[1]		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność[23]	Zapalenie błony śluzowej nosa			
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w ustach	Zaparcia, niestrawność, wymioty[25]	Dysfagia[7]	Zapalenie trzustki[1], niedrożność jelit		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności w surowicy aminotransfera-zy alaninowej (AlAT)[3], zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransfe-razy (GGT)[3]	Zwiększenie aktywności w surowicy aminotransfera-zy asparaginiano-wej (AspAT)[3]	Żółtaczka[5], zapalenie wątroby		

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					Obrzęk naczyniorucho wy[5], zespół Stevens-Johnsona[5]	Martwica toksyczna-rozpływana naskórka, Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Rabdomioliza	
Zaburzenia układu moczowego			Zatrzymanie moczu			
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy						Objawy odstawienia u noworodków[31]
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia seksualne	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia miesiączki		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy odstawienia [1, 9]	Łagodna astenia, obrzęki obwodowe, rozdrażnienie, gorączka		Złośliwy zespół neuroleptyczny[1], hipotermia		
Badania diagnostyczne				Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej[14]		

1 Patrz punkt 4.4.
2 Senność może wystąpić zazwyczaj podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia i zwykle ustępuje wraz z kontynuowaniem leczenia kwetiapiną.
3 Bezobjawowe zwiększenie aktywności (zmiany od wartości prawidłowych do >3 razy górnej granicy normy (ang. Upper Limit of Normal, ULN w dowolnym momencie) w surowicy enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT) lub gamma-glutamylotransferazy obserwowano u niektórych pacjentów otrzymujących kwetiapinę. Zwiększona aktywność zwykle powracała do normy podczas dalszego leczenia kwetiapiną.
4 Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, blokujących receptory alfa-1 adrenergiczne, kwetiapina może często indukować niedociśnienie ortostatyczne z zawrotami głowy, częstoskurcz i u niektórych pacjentów omdlenia, zwłaszcza w początkowym okresie ustalania dawki (patrz punkt 4.4).
5 Wyliczenia przypadków tych działań niepożądanych dokonano tylko na podstawie danych po wprowadzeniu leku do obrotu.
6 Stężenie glukozy we krwi na czczo ≥126 mg/dl (≥7,0 mmol/l) lub stężenie glukozy we krwi po posiłku ≥200 mg/dl (≥11,1 mmol/l), co najmniej w jednym przypadku.
7 Zwiększenie częstości występowania dysfagii po zastosowaniu kwetiapiny, w porównaniu do placebo obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.
8 Na podstawie >7% wzrostu masy ciała w porównaniu do punktu wyjściowego. Występuje głównie u dorosłych podczas pierwszych tygodni leczenia.
9 Najczęściej występującymi objawami odstawiennymi obserwowanymi w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii, których celem była obserwacja objawów odstawiennych, były: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość tych reakcji zmniejszała się znacząco po tygodniu od przerwania terapii.
10 Stężenie triglicerydów ≥200 mg/dl (≥2,258 mmol/l) (pacjenci ≥18 lat) lub ≥150 mg/dl (≥1,694 mmol/l) (pacjenci <18 lat), przynajmniej w jednym badaniu.
11 Stężenie cholesterolu ≥240 mg/dl (≥6,2064 mmol/l) (pacjenci ≥18 lat) lub ≥200 mg/dl (≥5,172 mmol/l) (pacjenci <18 lat), przynajmniej w jednym badaniu. Bardzo często obserwowano wzrost stężenia cholesterolu LDL o ≥30 mg/dl (≥0,769 mmol/l). Średnia zmiana stężenia u pacjentów, u których odnotowano ten wzrost wynosiła 41,7 mg/dl (≥1,07 mmol/l).
12 Patrz tekst poniżej.
13 Liczba płytek ≤100 x 10^9/l przynajmniej w jednym badaniu.

14 Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej zgłaszane w badaniach klinicznych, niezwiązane z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.
15 Stężenie prolaktyny (pacjenci >18 lat): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) u mężczyzn; >30 µg/l (>1304,34 pmol/l) u kobiet, w dowolnym czasie.
16 Może prowadzić do upadków.
17 Cholesterol HDL: <40 mg/dl (1,025 mmol/l) u mężczyzn; <50 mg/dl (1,282 mmol/l) u kobiet, w dowolnym czasie.
18 Odsetek pacjentów, u których występuje przesunięcie odstępu QTc od < 450 milisekund do ≥ 450 milisekund ze wzrostem ≥ 30 milisekund. W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących stosowania kwetiapiny, średnia zmiana i odsetek pacjentów, u których wystąpiło przesunięcie wartości do poziomu znamiennego klinicznie, są podobne dla kwetiapiny i placebo.
19 Przejście od >132 mmol/l do ≤132 mmol/l przynajmniej w jednym badaniu.
20 Podczas terapii kwetiapiną lub zaraz po przerwaniu stosowania leku obserwowano przypadki myśli i zachowań samobójczych (patrz punkty 4.4 i 5.1).
21 Patrz punkt 5.1.
22 U 11% pacjentów biorących udział we wszystkich, włączając otwarte, badaniach nad kwetiapiną, zaobserwowano przynajmniej jeden przypadek zmniejszenia stężenia hemoglobiny do≤13 g/dl (8,07 mmol/l) u mężczyzn i ≤12 g/dl (7,45 mmol/l) u kobiet. U tych pacjentów średnie maksymalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny za każdym razem wynosiło -1,50 g/dl.
23 Działania niepożądane często występowały w postaci: tachykardii, zawrotów głowy, niedociśnienia ortostatycznego i (lub) zaburzenia serca/układu oddechowego.
24 Na podstawie zmian od wartości prawidłowych do wartości potencjalnie istotnych klinicznie w dowolnym momencie po rozpoczęciu badania, we wszystkich badaniach. Zmiany stężeń całkowitej i wolnej T_4 (tyroksyny), całkowitej i wolnej T_3 (trójjodotyroniny) były zdefiniowane jako <0,8 x limit dolnej granicy normy (ang. Lower Limit of Normal, LLN) (pmol/l) oraz zmiany stężenia TSH zdefiniowane jako >5 mIU/l w dowolnym czasie.
25 Na podstawie zwiększonej częstości występowania wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat)
26 Na podstawie zmiany liczby neutrofili od ≥1,5 x 10^9/l w warunkach wyjściowych do <0,5 x 10^9/l w dowolnym momencie leczenia oraz na podstawie pacjentów z ciężką neutropenią (<0,5 x 10^9/l) oraz wystąpienia zakażenia w toku wszystkich badań klinicznych (patrz punkt 4.4).
27 Na podstawie zmian od wartości prawidłowych do wartości potencjalnie istotnych klinicznie, w dowolnym momencie w trakcie badania, we wszystkich badaniach. Zmiany w liczbie eozynofilii zdefiniowane jako >1 x 10^9 komórek/l w dowolnym momencie badania.
28 Na podstawie zmian od wartości prawidłowych do wartości potencjalnie istotnych klinicznie, w dowolnym momencie po rozpoczęciu badania i we wszystkich badaniach. Zmiany w liczbie białych krwinek (ang. white blood cell, WBC) zdefiniowane jako ≤3 x 10^9 komórek/l w dowolnym momencie badania.
29 W oparciu o zgłoszenia zespołu metabolicznego jako działania niepożądanego we wszystkich badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny.
30 U niektórych pacjentów w badaniach klinicznych zaobserwowano pogorszenie więcej niż jednego z czynników metabolicznych: masy ciała, poziomu glukozy i lipidów we krwi (patrz punkt 4.4).
31 Patrz punkt 4.6.
32 Bradykardia może wystąpić na początku leczenia i może powodować niedociśnienie i (lub) omdlenia. Częstotliwość występowania bradykardii podano w oparciu o raporty z działań niepożądanych i wszystkie przeprowadzone badania kliniczne z zastosowaniem kwetiapiny.

Przypadki wydłużenia odstępu QT, arytmii komorowej, nagłej niewyjaśnionej śmierci, zatrzymania krążenia i częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes* odnotowano przy jednoczesnym stosowaniu neuroleptyków i są one uważane za efekty klasy.

Dzieci i młodzież

Częstość występowania działań niepożądanych u dzieci i młodzieży określono na podstawie częstości działań niepożądanych u dorosłych. W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane występujące z większą częstością u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub działania niepożądane nie występujące wcześniej 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: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000, <1/100), rzadko (≥1/10 000, <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasa układów narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi[1]	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie apetytu	
Zaburzenia układu nerwowego	Objawy pozapiramidowe[3,4]	Omdlenia
Zaburzenia naczyniowe	Wzrost 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		Rozdrażnienie[3]

1 Stężenie prolaktyny (pacjenci w wieku <18 lat): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) u mężczyzn; >26 µg/l (1130,428 pmol/l) u kobiet, w dowolnym czasie. U mniej niż 1% pacjentów występowało zwiększenie stężenia prolaktyny >100 µg/l.

2 Na podstawie przekroczenia istotnych klinicznie wartości progowych (wg kryteriów stosowanych przez Narodowy Instytut Zdrowia) lub zwiększenia o >20 mmHg skurczowego lub o >10 mmHg rozkurczowego ciśnienia krwi w dowolnym momencie, w czasie trwania dwóch klinicznych (3 - 6 tygodni) kontrolowanych placebo badań u dzieci i młodzieży.

3 Uwaga: częstość występowania odpowiada częstości obserwowanej u dorosłych, jednak drażliwość może być związana z różnymi implikacjami klinicznymi u dzieci i młodzieży niż u osób 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

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Ogólnie, raportowano objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania, które wynikają z nasilonych, znanych działań farmakologicznych substancji czynnej obejmują senność i sedację, częstoskurcz i niedociśnienie.

Przedawkowanie może powodować wydłużenia odstępu QT, napady drgawkowe, stany padaczkowe, rabdomiolizę, niewydolność oddechową, zatrzymanie moczu, splątanie, napady drgawkowe i (lub) pobudzenie, śpiączkę oraz zgon. U pacjentów z uprzednio istniejącymi ciężkimi chorobami sercowo-naczyniowymi może występować zwiększone ryzyko wystąpienia objawów przedawkowania (patrz punkt 4.4 „Niedociśnienie ortostatyczne”).

Postępowanie po przedawkowaniu
Brak jest swoistej odtrutki dla kwetiapiny. W przypadkach ciężkiego zatrucia, należy uwzględnić możliwość jednoczesnego zatrucia kilkoma lekami; zalecane jest zastosowanie procedur intensywnej opieki medycznej, w tym uzyskanie i utrzymanie drożności dróg oddechowych, zapewnienie odpowiedniego natlenowania i wentylacji, monitorowanie i podtrzymanie czynności układu sercowo-naczyniowego.

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

Chociaż zapobieganie wchłonięciu leku po przedawkowaniu nie zostało poddane badaniom, w ciężkich zatruciach wskazane może być płukanie żołądka przeprowadzone, w miarę możliwości, w ciągu godziny od przyjęcia produktu. Należy rozważyć podanie węgla aktywnego.

W przypadku przedawkowania kwetiapiny, w razie niedociśnienia opornego na leczenie należy zastosować odpowiednie środki, takie jak płyny dożylne i (lub) środki sympatykomimetyczne. Należy unikać stosowania epinefryny i dopaminy, ponieważ beta-stymulacja może nasilić niedociśnienie w przypadku alfa-blokady spowodowanej przez kwetiapinę.

Ścisły nadzór medyczny z monitorowaniem pacjenta należy kontynuować aż do powrotu do zdrowia pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne
kod ATC: N 05 AH 04

Mechanizm działania
Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej aktywny metabolit obecny w osoczu ludzkim, norkwetiapina oddziałują z wieloma receptorami dla neuroprzekaźników. Kwetiapina i norkwetiapina wykazują większe powinowactwo do receptorów serotoninowych w mózgu ($5HT_2$) oraz receptorów dopaminowych D_1 i D_2. Uważa się, że taki rodzaj antagonizmu receptorowego z większą selektywnością wobec receptorów $5HT_2$ względem receptorów D_2 jest odpowiedzialny za kliniczne właściwości przeciwpsychotyczne kwetiapiny oraz jej niewielki wpływ na powstawanie pozapiramidowych działań niepożądanych w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi. 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 Setinin, jako leku przeciwdepresyjnego.

Działanie farmakodynamiczne
Kwetiapina wykazuje aktywność przeciwpsychotyczną w testach, m.in. w teście odruchu unikania. Blokuje również efekt działania agonizmu dopaminy mierzony albo behawioralnie, albo elektrofizjologicznie i zwiększa stężenia metabolitu dopaminy, blokując neurochemiczną ekspresję receptora D_2.

W badaniach nieklinicznych dotyczących przewidywania częstości występowania objawów pozapiramidowych, kwetiapina wykazywała właściwości odmienne niż inne leki przeciwpsychotyczne i charakteryzowała się atypowym profilem działania. Kwetiapina podawana przewlekle nie powoduje nadwrażliwości receptora dopaminowego D_2. Kwetiapina wykazuje tylko słabe działanie kataleptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D_2. Kwetiapina podawana przewlekle wykazuje wybiórcze działanie na układ limbiczny poprzez tworzenie blokady depolaryzacyjnej neuronów mezolimbicznych ale nie neuronów substancji czarnej prążkowia zawierających dopaminę. Kwetiapina wywołuje w minimalnym stopniu objawy dystonii u małp z rodziny *Cebus* uwrażliwionych na haloperydol i nieprzyjmujących wcześniej żadnych leków, w następstwie ostrego i długotrwałego podawania lub w leczeniu przewlekłym (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia
W trzech badaniach klinicznych, kontrolowanych przy użyciu placebo, u pacjentów ze schizofrenią, u których zastosowano różne dawki kwetiapiny, nie było różnic pomiędzy grupą, której podawano kwetiapinę a grupą placebo w częstości występowania EPS lub jednoczesnego stosowania leków przeciwcholinergicznych. Badanie kontrolowane placebo, w którym oceniano stałe dawki kwetiapiny w zakresie dawek od 75 mg do 750 mg /dobę, nie wykazało różnicy pomiędzy kwetiapiną i placebo pod względem częstości wywoływania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznych. W długoterminowych badaniach klinicznych z zastosowaniem ślepej próby nie weryfikowano skuteczności kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu w zapobieganiu nawrotom schizofrenii. W badaniach otwartych z udziałem pacjentów ze schizofrenią kwetiapina wykazała skuteczność w podtrzymywaniu klinicznej poprawy podczas kontynuowania terapii u pacjentów, u których otrzymano wstępną odpowiedź na leczenie, co sugeruje pewną długoterminową skuteczność.

Choroba afektywna dwubiegunowa
W czterech kontrolowanych badaniach klinicznych, w których oceniano kwetiapinę w dawkach do 800 mg/dobę w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów manii, każde dwa jako monoterapia i jako leczenie skojarzone z litem lub walproinianem semisodu, nie odnotowano różnicy pomiędzy grupami leczonymi kwetiapiną i placebo pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych, bądź częstości jednoczesnego stosowania leków przeciwcholinergicznych.

W leczeniu postaci umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych, kwetiapina wykazywała wyższą skuteczność w stosunku do placebo w zmniejszaniu objawów manii w 3 i 12 tygodniu leczenia, w dwóch badaniach monoterapii. Nie ma dostępnych danych z badań długoterminowych wykazujących skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu kolejnym epizodom maniakalnym i depresyjnym. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania kwetiapiny z walproinianem semisodu lub litem w postaciach umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych przez 3 i 6 tygodni są ograniczone; jednakże terapia skojarzona była dobrze tolerowana. Dane wskazały dodatkową skuteczność w 3. tygodniu. Kolejne badanie nie wykazało dodatkowej skuteczności w 6. tygodniu.

Średnia dawka kwetiapiny w ostatnim tygodniu leczenia u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, wynosiła około 600 mg/dobę, podczas gdy u około 85% pacjentów odpowiadających na leczenie wynosiła od 400 do 800 mg/dobę.

W czterech badaniach klinicznych dotyczących stosowania kwetiapiny, podczas 8-tygodniowej terapii u pacjentów z epizodami depresji o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, w przebiegu choroby dwubiegunowej typu I i II, leczenie kwetiapiną IR w dawce 300 mg i 600 mg było znacząco skuteczniejsze niż placebo w odniesieniu do odpowiednich wartości: średnia poprawa według skali MADRS i odpowiedź zdefiniowana jako przynajmniej 50% poprawy całkowitego wyniku według skali MADRS w porównaniu do wartości wyjściowych. Nie stwierdzono różnicy w wielkości odpowiedzi pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących kwetiapinę IR w dawce 300 mg i 600 mg.

W przedłużonej obserwacji dwóch powyższych badań wykazano, że długotrwałe leczenie pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na stosowanie kwetiapiny IR w dawce 300 mg i 600 mg było skuteczniejsze w porównaniu z placebo, w odniesieniu do objawów depresji, ale nie w odniesieniu do objawów maniakalnych.

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

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

W jednym długotrwałym badaniu (do 2 lat leczenia) dotyczącym zapobieganiu nawrotom u pacjentów z chorobą dwubiegunową typu I i z nastrojem maniakalnym, depresyjnym lub mieszanym wykazano większą skuteczność kwetiapiny w porównaniu z placebo pod względem wydłużenia czasu do nawrotu zmiennego nastroju (maniakalnego, depresyjnego lub mieszanego). Liczba pacjentów ze zmiennym nastrojem wynosiła odpowiednio: 91 (22,5%) w grupie kwetiapiny, 208 (51,5%) w grupie placebo i 95 (26,1%) w grupie leczonej litem. U pacjentów dobrze odpowiadających na leczenie kwetiapiną, w porównaniu do pacjentów kontynuujących leczenie litem po uprzednim stosowaniu kwetiapiny, nie wykazano, że przejście na leczenie litem może być związane z wydłużeniem czasu do nawrotu zmiennego nastroju.

Badania kliniczne wykazały skuteczność kwetiapiny w leczeniu schizofrenii i manii, kiedy jest ona podawana dwa razy na dobę, chociaż kwetiapina ma farmakokinetyczny okres półtrwania około 7 godzin. Jest to dodatkowo potwierdzone danymi z badań z zastosowaniem emisyjnej tomografii komputerowej pozytronowej (PET), które potwierdza obecność połączeń kwetiapiny z receptorami $5HT_2$ i D_2 do 12 godzin.
Bezpieczeństwo i skuteczność dawek większych niż 800 mg na dobę nie były oceniane.

<u>Bezpieczeństwo kliniczne</u>
W krótkotrwałych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów ze schizofrenią i epizodem manii w przebiegu choroby dwubiegunowej, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych była podobna do tej w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 8,0% w grupie przyjmującej placebo; epizod manii w przebiegu choroby dwubiegunowej: 11,2% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 11,4% w grupie przyjmującej placebo). W krótkotrwałych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z dużą depresją i epizodami depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej obserwowano zwiększoną częstość występowania objawów pozapiramidowych u pacjentów stosujących kwetiapinę niż u pacjentów przyjmujących placebo.
W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, u pacjentów z epizodem depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie otrzymującej kwetiapinę wynosiła 8,9% w porównaniu do 3,8% dla grupy przyjmującej placebo.
W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących monoterapii w przebiegu dużej depresji, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% po zastosowaniu kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu i 3,2% w grupie stosującej placebo.

W krótkotrwałym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo dotyczącym monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku z dużą depresją, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu i 2,3% w grupie stosującej placebo. W przypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, jak i dużej depresji, częstość pojedynczych działań niepożądanych (np. akatyzji, zaburzeń pozapiramidowych, drżeń, dyskinezji, dystonii, niepokoju, mimowolnych kurczów mięśni, nadaktywności psychoruchowej i sztywności mięśni) nie przekroczyła 4% w żadnej z badanych grup.

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

W trwającym 6 tygodni randomizowanym badaniu z zastosowaniem litu i kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu oraz placebo i kwetiapiny w postaci 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% wobec 48% dla kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu 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%). Było to głównie drżenie, notowane odpowiednio u 15,6% i 4,9% pacjentów. 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%).

Dłuższe badania kliniczne dotyczące zapobiegania nawrotom miały okres otwarty (trwający od 4 do 36 tygodni), podczas którego pacjenci byli leczeni kwetiapiną, następnie okres odstawienia, podczas którego pacjenci byli losowo przydzielani do grupy stosującej kwetiapinę lub grupy placebo. U pacjentów przydzielonych do grupy stosującej kwetiapinę średnie zwiększenie masy ciała w okresie otwartym wynosiło 2,56 kg, a do 48. tygodnia okresu randomizacji średnie zwiększenie masy ciała wynosiło 3,22 kg w porównaniu z wyjściowym okresem otwartym. U pacjentów przydzielonych do grupy placebo średnie zwiększenie masy ciała w okresie otwartym wynosiło 2,39 kg, a do 48. tygodnia okresu randomizacji 0,89 kg w porównaniu z wyjściowym okresem otwartym.

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

We wszystkich krótkoterminowych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofili $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l, częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochłonnych $<1{,}5 \times 10^9$/l wynosiła 1,9% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę w porównaniu do 1,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania zmian od $>0{,}5$ do $<1{,}0 \times 10^9$/l była taka sama (0,2%) u pacjentów leczonych kwetiapiną jak w grupie pacjentów przyjmujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z kontrolą innego leku), u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofili $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l) częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochłonnych $<1{,}5 \times 10^9$/l wynosiła 2,9% oraz do $<0{,}5 \times 10^9$/l wynosiła 0,21% u pacjentów leczonych kwetiapiną.

Leczenie kwetiapiną związane było z niewielkim, zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy. Częstość występowania zmian stężenia TSH wynosiła 3,2% dla pacjentów przyjmujących kwetiapinę w porównaniu do 2,7% w grupie przyjmującej placebo. Częstość

występowania wzajemnych, klinicznie istotnych zmian stężenia trójjodotyroniny (T_3) lub tyroksyny (T_4) oraz TSH w tych badaniach odnotowano rzadko, a obserwowane zmiany w poziomie hormonów tarczycy nie były związane z klinicznymi objawami niedoczynności tarczycy.
Maksymalne zmniejszenie stężenia całkowitej i wolnej tyroksyny (T_4) występowało w ciągu pierwszych 6 tygodni stosowania kwetiapiny, bez dalszego zmniejszania w trakcie długotrwałego stosowania. Niemal w 2/3 wszystkich przypadków przerwanie leczenia kwetiapiną związane było z powrotem stężenia całkowitego i wolnego T_4 do wartości prawidłowych, niezależnie od czasu trwania leczenia.

Zaćma/zmętnienie soczewki
W badaniu klinicznym oceniającym możliwości tworzenia się zaćmy u pacjentów stosujących kwetiapinę (200 – 800 mg/dobę) *vs* rysperydon (2 – 8 mg/dobę) przez przynajmniej 21 miesięcy w leczeniu schizofrenii lub zaburzeń schizoafektywnych, odsetek pacjentów ze zwiększonym stopniem zmętnienia soczewki nie był wyższy w przypadku kwetiapiny (4%) w porównaniu z rysperydonem (10%).

Dzieci i młodzież

Skuteczność kliniczna
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny badano podczas trwającego trzy tygodnie kontrolowanego placebo badania dotyczącego leczenia manii (n=284 pacjentów z USA, w wieku od 10 do 17 lat). U około 45% populacji pacjentów rozpoznano również ADHD. Ponadto przeprowadzono sześciotygodniowe badanie kontrolowane placebo dotyczące leczenia schizofrenii (n=222 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat). Z obu badań wykluczono pacjentów ze stwierdzonym brakiem odpowiedzi na kwetiapinę. Leczenie kwetiapiną rozpoczynano od dawki 50 mg/dobę, zwiększając ją drugiego dnia do 100 mg/dobę. Następnie dawki były stopniowo zwiększane o 100 mg/dobę, dwa lub trzy razy na dobę, do uzyskania dawki docelowej (w manii od 400 mg do 600 mg/dobę, w schizofrenii od 400 mg do 800 mg/dobę).

Podczas badania dotyczącego manii różnica średniej zmiany LS (algorytm najmniejszych kwadratów) w stosunku do wartości wyjściowych dla całkowitego wyniku w całkowitej skali YMRS *(ang.* Young Mania Rating Scale) (grupa aktywna minus placebo) wynosiła –5,21 dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę oraz –6,56 dla kwetiapiny w dawce 600 mg/dobę. Wskaźnik pacjentów reagujących na leczenie (poprawa wyniku w skali YMRS o ≥50%) wynosił 64% dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę, 58% dla kwetiapiny w dawce 600 mg/dobę, natomiast 37% dla grupy otrzymującej placebo.

Podczas badania dotyczącego schizofrenii różnica średniej zmiany LS w stosunku do wartości wyjściowych dla całkowitego wyniku w skali PANSS (grupa aktywna minus placebo) wynosiła –8,16 dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę i –9,29 dla kwetiapiny w dawce 800 mg/dobę. Stosowanie niskich dawek kwetiapiny (400 mg/dobę), jak również dawek wysokich (800 mg/dobę), nie okazało się skuteczniejsze niż placebo w odniesieniu do pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie o ≥30% całkowitego wyniku w skali PANSS w stosunku do wartości wyjściowych. Wyższe dawki dawały mniejszy wskaźnik odpowiedzi zarówno w przypadku manii, jak i schizofrenii.

Skuteczności nie wykazano w trzecim krótkotrwałym, kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem monoterapii kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) z depresją z przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego.

W tej grupie wiekowej brak dostępnych danych dotyczących utrzymywania efektu oraz zapobiegania nawrotom choroby.

Bezpieczeństwo kliniczne
W opisanych wyżej krótkotrwałych badaniach w populacji pediatrycznej częstość objawów pozapiramidowych u pacjentów ze schizofrenią z aktywnego ramienia wyniosła 12,9%, zaś z ramienia placebo 5,3% w badaniu pacjentów z manią, w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego

odpowiednio 3,6% wobec 1,1%, zaś u pacjentów z depresją w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego 1,1% wobec 0%. Odsetek pacjentów ze schizofrenią i pacjentów z manią w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, u których masa ciała zwiększyła się o co najmniej 7%, wyniósł w aktywnym ramieniu 17%, a w grupie placebo 2,5%, oraz odpowiednio 12,5% i 6% u pacjentów z depresją w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Częstość zdarzeń związanych z samobójstwem u pacjentów ze schizofrenią wyniosła w aktywnym ramieniu 1,4% oraz 1,3% w ramieniu placebo, zaś u pacjentów z manią i depresją w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego odpowiednio: 1,0% i 1,1% wobec 0% w grupie placebo. Podczas przedłużonej fazy obserwacji po zakończeniu leczenia pacjentów z depresją w przebiegu zaburzenia afektywnego odnotowano dwa dodatkowe zdarzenia związane z samobójstwem u dwóch pacjentów: jeden z pacjentów przyjmował w tym czasie kwetiapinię.

Długotrwałe bezpieczeństwo
26-tygodniowe otwarte badanie będące przedłużeniem krótkotrwałych badan (u 380 pacjentów), w którymi zastosowano kwetiapinę w zmiennych dawkach od 400 mg do 800 mg/dobę, dostarczyło dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania. U dzieci i młodzieży notowano zwiększenie ciśnienia tętniczego, a zwiększony apetyt, 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 czasu, zwiększenie wyjściowej wartości BMI o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego było stosowane jako miara zmian klinicznie istotnych. 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 i intensywnie metabolizowana.
Jednoczesne spożywanie pokarmu nie wpływa znacząco na biodostępność kwetiapiny.
Maksymalne stężenie molowe w stanie stacjonarnym aktywnego metabolitu norkwetiapiny wynosi 35% stężenia obserwowanego dla kwetiapiny.
Farmakokinetyka kwetiapiny wykazuje liniowość w zakresie zalecanych dawek.

Dystrybucja
Kwetiapina jest w około 83% wiązana z białkami osocza.

Metabolizm
Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie i po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny, w postaci niezmienionej wydalane jest z moczem i kałem mniej niż 5% podanej substancji. Badania *in vitro* wykazały, że CYP3A4 jest głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny w układzie enzymatycznym cytochromu P450. Norkwetiapina głównie jest metabolizowana i eliminowana przez CYP3A4.
Około 73% radioaktywności stwierdzane jest w moczu i około 21% w kale.

Kwetiapina i kilka jej metabolitów (w tym norkwetiapina) to słabe inhibitory ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 aktywne *in vitro*. Hamowanie CYP w *in vitro* jest obserwowane ale tylko w przypadku stężeń co najmniej 5- do 50-krotnie większych niż obserwowane stężenia u ludzi po podaniu zwykle stosowanych skutecznych dawek w zakresie od 300 do 800 mg/dobę.
Na podstawie wyników badań *in vitro,* wydaje się mało prawdopodobne, aby jednoczesne stosowanie kwetiapiny z innymi lekami powodowało klinicznie istotne zahamowanie metabolizmu innego leku zachodzącego z udziałem cytochromu P450.
Z badań na zwierzętach wynika, że kwetiapina może indukować enzymy cytochromu P450. Jednakże w swoistych badaniach nad interakcjami u pacjentów psychotycznych nie obserwowano zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

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

Specjalne grupy pacjentów

Płeć
Farmakokinetyka kwetiapiny nie wykazuje różnic u mężczyzn i kobiet.

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min/1,73m^2), jednak poszczególne wartości klirensu mieściły się w zakresie właściwym dla pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

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

Dzieci i młodzież
Dane dotyczące farmakokinetyki uzyskano od 9 dzieci w wieku od 10 do 12 lat oraz od 12 pacjentów nastoletnich, u których stosowano w stanie stacjonarnym dawkę kwetiapiny 400 mg dwa razy na dobę. W stanie stacjonarnym stężenie związku wyjściowego – kwetiapiny – w osoczu podczas stosowania ustalonej dawki u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) było zwykle podobne do stężenia u dorosłych, chociaż wartość $C_{max.}$ u dzieci znajdowała się w okolicy górnej granicy wartości obserwowanych u dorosłych. Wartości AUC i $C_{max.}$ dla czynnego metabolitu – norkwetiapiny – były wyższe o około 62% i 49% u dzieci (w wieku od 10 do 12 lat) oraz o 28% i 14% u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) w porównaniu z dorosłymi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W serii prowadzonych w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* badań nie zaobserwowano genotoksyczności. U zwierząt laboratoryjnych, przy istotnym klinicznie poziomie narażenia, obserwowano następujące nieprawidłowości, które jak dotąd nie zostały potwierdzone w długoterminowych badaniach klinicznych:
U szczurów obserwowano odkładanie barwnika w tarczycy; u małp z rodziny *Cynomolgus* obserwowano rozrost komórek pęcherzykowych tarczycy, zmniejszenie stężenia T_3 w osoczu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby erytrocytów i leukocytów; a u psów obserwowano zmętnienie soczewki i zaćmę. (Zaćma/Zmętnienie soczewki patrz też punkt 5.1).

W badaniach toksyczności płodowej u królików zaobserwowano zwiększoną częstość występowania zagięcia nadgarstkowego/stępowego. Zaburzenie to występowało w obecności skutków ubocznych widocznych u matki, takich jak zmniejszenie przyrostu masy ciała.
Dysfunkcje te były widoczne przy poziomie ekspozycji samicy podobnym lub nieco większym niż występującym u ludzi przy stosowaniu maksymalnej dawki terapeutycznej. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi nie zostało określone.

W badaniach płodności u szczurów zaobserwowano nieznaczny spadek płodności u samców i zmniejszenie częstości występowania ciąż rzekomych, przedłużenie okresów rui, zwiększenie przerw

aktywności seksualnej oraz zmniejszenie ilości ciąż. Efekty te były związane z podwyższonym poziomem prolaktyny i nie dotyczą bezpośrednio ludzi ze względu na gatunkowe różnice w mechanizmie hormonalnej kontroli rozrodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K29-32
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:
Hypromeloza 6cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Laktoza jednowodna
Makrogol 3350
Triacetyna
Żelaza tlenek żółty (E 172) (w tabletkach 25 mg i 100 mg)
Żelaza tlenek czerwony (E 172) (tylko w tabletkach 25 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (PVC/PVDC/Aluminium, PVC/Aluminium)
Pojemniki plastikowe (HDPE)

Wielkości opakowań:
Blistry:
Setinin, 25 mg, tabletki powlekane: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 sztuk tabletek
Setinin, 100 mg, tabletki powlekane: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 sztuk tabletek
Setinin, 200 mg, tabletki powlekane: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 sztuk tabletek
Setinin, 300 mg, tabletki powlekane: 6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 sztuk tabletek

Pojemniki plastikowe:
Setinin, 25 mg, tabletki powlekane: 100, 250 sztuk tabletek
Setinin, 100 mg, tabletki powlekane: 100, 250 sztuk tabletek
Setinin, 200 mg, tabletki powlekane: 250 sztuk tabletek
Setinin, 300 mg, tabletki powlekane: 60, 250 sztuk tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

+pharma arzneimittel gmbh
Hafnerstraße 211
8054 Graz
Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16017
Pozwolenie nr 16018
Pozwolenie nr 16020
Pozwolenie nr 16021

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.10.2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.11.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01/07/2016