

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kwetaplex XR, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Kwetaplex XR, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Kwetaplex XR, 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Kwetaplex XR, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki Kwetaplex XR, 50 mg zawiera 50 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).  
Każda tabletki Kwetaplex XR, 200 mg zawiera 200 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).  
Każda tabletki Kwetaplex XR, 300 mg zawiera 300 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).  
Każda tabletki Kwetaplex XR, 400 mg zawiera 400 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Kwetaplex XR 400 mg: każda tabletki zawiera 25,67 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Kwetaplex XR 50 mg: brązowe obustronnie wypukłe, podłużne tabletki powlekane z wytłoczonym oznakowaniem „Q50” po jednej stronie

Kwetaplex XR 200 mg: żółte obustronnie wypukłe, podłużne tabletki powlekane z wytłoczonym oznakowaniem „Q200” po jednej stronie

Kwetaplex XR 300 mg: jasnożółte obustronnie wypukłe, podłużne tabletki powlekane z wytłoczonym oznakowaniem „Q300” po jednej stronie

Kwetaplex XR 400 mg: białe obustronnie wypukłe, podłużne tabletki powlekane z wytłoczonym oznakowaniem „Q400” po jednej stronie

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Kwetiapina jest wskazana:

- w leczeniu schizofrenii;
- w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych:
  - w leczeniu epizodów maniakalnych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu w chorobie afektywnej dwubiegunowej;
  - w leczeniu epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej;
  - w zapobieganiu nawrotom epizodów manii lub depresji u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, którzy wcześniej reagowali na leczenie kwetiapiną;

- w leczeniu epizodów ciężkiej depresji u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, jako terapia wspomagająca, jeśli skuteczność monoterapii przeciwdepresyjnej była mniejsza niż optymalna (patrz punkt 5.1). Przed rozpoczęciem leczenia lekarz powinien wziąć pod uwagę profil bezpieczeństwa produktu Kwetaplex XR (patrz punkt 4.4).

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Do każdego wskazania schemat dawkowania jest inny. Należy dopilnować, aby pacjent otrzymał dokładne informacje dotyczące dawkowania odpowiedniego do jego choroby.

Kwetaplex XR należy podawać raz na dobę, bez pokarmu. Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich dzielić, żuć ani kruszyć.

### ***Dorośli:***

#### **Leczenie schizofrenii i epizodów maniакаlnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego**

Kwetaplex XR należy podawać przynajmniej jedną godzinę przed posiłkiem. Dawka dobowa rozpoczynająca terapię to 300 mg dnia 1. i 600 mg dnia 2. Zalecana dobową dawką to 600 mg, jednak w klinicznie uzasadnionych przypadkach dawkę można zwiększyć do 800 mg na dobę. Dawkę należy dostosować, w zakresie dawek skutecznych od 400 mg do 800 mg na dobę, zależnie od skuteczności klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie. Nie ma konieczności zmiany dawkowania podczas terapii podtrzymującej w schizofrenii.

#### **Leczenie epizodów dużej depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym**

Kwetaplex XR należy stosować przed snem. Przez pierwsze cztery dni leczenia całkowite dawki dobowe wynoszą odpowiednio: 50 mg (pierwszy dzień), 100 mg (drugi dzień), 200 mg (trzeci dzień) i 300 mg (czwarty dzień). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie obserwowano dodatkowych korzyści ze stosowania produktu w grupie przyjmującej dawkę 600 mg w porównaniu z grupą przyjmującą 300 mg (patrz punkt 5.1). W pojedynczych przypadkach korzystne jest stosowanie dawki 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. U niektórych pacjentów, w przypadku zastrzeżeń dotyczących tolerancji, w badaniach klinicznych wykazano możliwość rozważenia zmniejszenia dawki do minimum 200 mg.

#### **Zapobieganie nawrotom w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym**

Pacjenci, u których wystąpiła reakcja na leczenie produktem leczniczym Kwetaplex XR w ostrym zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym, powinni kontynuować przyjmowanie produktu Kwetaplex XR w tej samej dawce przed snem, aby zapobiegać nawrotom epizodów maniакаlnych, maniакаlno-depresyjnych i depresyjnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Dawkę produktu leczniczego Kwetaplex XR można dostosować w zależności od skuteczności klinicznej i tolerancji pacjenta, w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na dobę. Ważne jest, aby w terapii podtrzymującej stosować najmniejsze skuteczne dawki.

#### **Terapia wspomagająca w leczeniu ciężkiego epizodu depresyjnego w dużej depresji**

Kwetaplex XR należy stosować przed snem. Dawka dobową rozpoczynającą terapię wynosi 50 mg dnia 1. i 2. a 150 mg dnia 3. i 4. Działanie przeciwdepresyjne obserwowano po dawkach 150 i 300 mg na dobę podczas krótkotrwałych badań klinicznych w terapii wspomagającej (z amitryptyliną, bupropionem, cytalopramem, duloksetyną, escitalopramem, fluoksetyną, paroksetyną, sertralina i wenlafaksyną – patrz punkt 5.1) i po 50 mg na dobę w krótkotrwałych badaniach w monoterapii. Istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych po stosowaniu produktu leczniczego w większych dawkach. Dlatego lekarz powinien zapewnić stosowanie najmniejszej skutecznej dawki, zaczynając leczenie od 50 mg na dobę. Decyzja zwiększenia dawki ze 150 do 300 mg na dobę powinna być podejmowana na podstawie indywidualnej oceny stanu pacjenta.

#### ***Zmiana terapii z kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu:***

W celu ułatwienia dawkowania pacjentom stosującym produkt leczniczy z kwetiapiną o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach podzielonych możliwa jest zmiana terapii na produkt leczniczy Kwetaplex XR, podając równoważność całkowitej dawki dobowej raz na dobę. Konieczne może być indywidualne dostosowanie dawki.

#### ***Osoby w podeszłym wieku:***

Podobnie jak inne produkty przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne, Kwetaplex XR należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie terapii. Konieczne może być wolniejsze zwiększanie dawki produktu leczniczego Kwetaplex XR i stosowanie mniejszej dawki dobowej, w porównaniu do dawek stosowanych u młodszych pacjentów. Średni klirens kwetiapiny w osoczu u pacjentów w podeszłym wieku był zmniejszony o 30% do 50% w porównaniu z wartościami występującymi u młodszych pacjentów. U osób w podeszłym wieku leczenie należy rozpoczynać od dawki dobowej wynoszącej 50 mg. Następnie dawkę można zwiększyć o 50 mg na dobę do dawki skutecznej, zależnie od indywidualnej skuteczności klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

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

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów powyżej 65 lat z epizodami depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego.

#### ***Dzieci i młodzież:***

Kwetaplex XR nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat, ze względu na brak danych uzasadniających stosowanie w tej grupie wiekowej. Dostępne dane z badań klinicznych z grupą kontrolną placebo 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 Kwetaplex XR 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 rozpocząć od dawki dobowej wynoszącej 50 mg. Dawkę można zwiększać o 50 mg na dobę, aż do dawki skutecznej, zależnie od indywidualnej skuteczności 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 cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy 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**

Kwetiapina ma kilka wskazań, dlatego profil bezpieczeństwa należy określać na podstawie indywidualnego rozpoznania i stosowanej u pacjenta dawki.

Nie ustalono długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w leczeniu wspomagającym u pacjentów z dużą depresją, określono natomiast skuteczność i bezpieczeństwo u dorosłych pacjentów, u których zastosowano monoterapię (patrz punkt 5.1).

#### ***Dzieci i młodzież:***

Kwetiapina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat, ze względu na brak danych uzasadniających stosowanie w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne dotyczące stosowania kwetiapiny wykazały, iż w porównaniu do znanego profilu bezpieczeństwa określonego dla pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8), poszczególne działania niepożądane występowały ze zwiększoną częstością u dzieci i młodzieży (zwiększony apetyt, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa i omdlenie), lub mogą mieć inne konsekwencje u dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe i drażliwość). Zidentyfikowano także jedno działanie nie obserwowane wcześniej w badaniach u pacjentów dorosłych (zwiększone ciśnienie krwi). U dzieci i młodzieży wykryto również zmiany w testach czynności tarczycy.

Ponadto, długotrwałe bezpieczeństwo oddziaływania terapii kwetiapiną na wzrost i dojrzewanie badano nie dłużej niż przez 26 tygodni. Długotrwały wpływ na rozwój poznawczy i zachowania nie jest znany.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo z udziałem dzieci i młodzieży, podawaniu kwetiapiny towarzyszyła zwiększona częstość objawów pozapiramidowych w porównaniu z placebo, u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego i epizodami depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym (patrz punkt 4.8).

#### ***Samobójstwa, myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego:***

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleceń i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu wystąpienia znaczącej remisji. Jako, że poprawa może nie wystąpić przez kilka pierwszych lub więcej tygodni leczenia, pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że we wczesnej fazie poprawy stanu klinicznego pacjenta może być zwiększone ryzyko samobójstw.

Dodatkowo, lekarz powinien rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym przerwaniu stosowania kwetiapiny, z powodu znanych czynników ryzyka związanych z leczoną chorobą. Inne zaburzenia psychiczne, w których zalecany jest produkt Kwetaplex XR, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z dużą depresją. W związku z tym, u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia skłonności samobójcze znacznego stopnia, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza badań klinicznych z grupą kontrolną placebo 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 z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowania lub myśli samobójcze oraz nietypowe zmiany w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

W krótkotrwałych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo z udziałem pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym stwierdzono zwiększone ryzyko zachowań samobójczych u młodych pacjentów (poniżej 25 lat) leczonych kwetiapiną, w porównaniu z otrzymującymi placebo (odpowiednio 3,0% *wzgl.* 0%). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi biorących udział w badaniach klinicznych ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych

u młodych pacjentów (poniżej 25 lat) wynosiło 2,1% (3/144) w grupie kwetiapiny i 1,3% (1/75) w grupie placebo. Retrospektywne badanie kwetiapiny oparte na obserwacji populacji pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi wykazało zwiększone ryzyko samouszkodzeń i samobójstw u pacjentów w wieku od 25 do 64 lat bez historii samookaleczenia podczas stosowania kwetiapiny z innymi lekami przeciwdepresyjnymi.

#### ***Ryzyko metaboliczne:***

Uwzględniając obserwowane ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmian masy ciała, stężenia glukozy we krwi (patrz podpunkt „Hiperglikemia”) oraz lipidów, które obserwowano w badaniach klinicznych, należy zbadać parametry metaboliczne pacjenta w momencie rozpoczynania terapii. Zmiany tych parametrów należy regularnie kontrolować w przebiegu terapii. Pogorszenie się omawianych parametrów należy leczyć zgodnie z zasadami klinicznymi (patrz punkt 4.8).

#### ***Objawy pozapiramidowe:***

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo wśród dorosłych pacjentów, stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych (ang. *Extrapyramidal Syndrome* EPS) w porównaniu do placebo, u pacjentów leczonych z powodu ciężkich epizodów depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego i dużej depresji (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Stosowaniu kwetiapiny towarzyszy rozwój akatyzy, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub przykrym niepokojem i potrzebą ruchu, co często związane jest 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 objawy podmiotowe i przedmiotowe 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:***

Leczenie kwetiapiną związane było z występowaniem senności i związanych z nią objawów takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z epizodami depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym i dużej depresji, objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały nasilenie przede wszystkim łagodne do umiarkowanego. U pacjentów, u których występuje senność o dużym nasileniu, może być konieczne częstsze zgłaszanie się do lekarza przez okres minimum 2 tygodni od początku pojawienia się senności, lub do czasu, kiedy nastąpi poprawa objawów. Niekiedy należy brać pod uwagę przerwanie terapii.

#### ***Hipotonia ortostatyczna:***

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 poznają możliwe skutki leczenia.

Kwetiapinę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu krążenia, zaburzeniami krążenia mózgowego lub innymi chorobami predysponującymi do niedociśnienia. W razie wystąpienia hipotonii ortostatycznej, szczególnie u pacjentów z chorobami układu krążenia w wywiadzie, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub bardziej stopniowe jej dobieranie.

#### ***Zespół bezdechu sennego:***

U pacjentów stosujących kwetiapinę opisywano zespół bezdechu sennego. U pacjentów przyjmujących jednocześnie środki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy i u których w wywiadzie stwierdzono bezdech senny, lub występuje jego ryzyko (osoby z nadwagą lub

otyłością oraz mężczyźni), kwetiapinę należy stosować z ostrożnością.

#### ***Napady padaczki:***

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy częstości występowania napadów padaczki u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Brak danych dotyczących częstości występowania napadów drgawek u pacjentów z drgawkami w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zalecana jest ostrożność podczas leczenia pacjentów z padaczką w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

#### ***Złośliwy zespół neuroleptyczny:***

Złośliwy zespół neuroleptyczny związany jest 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 ich wystąpienia należy odstawić Kwetaplex XR i zastosować odpowiednie leczenie.

#### ***Ciężka neutropenia i agranulocytoza:***

W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów  $<0,5 \times 10^9/l$ ). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła w ciągu kilku miesięcy po rozpoczęciu terapii kwetiapiną. Brak oczywistej zależności od dawki. Po wprowadzeniu do obrotu stwierdzono kilka przypadków zgonu. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka neutropenii są: mała liczba białych krwinek (ang. *White Blood Cell* WBC) przed rozpoczęciem leczenia oraz neutropenia wywołana przez leki w wywiadzie. Jednakże, w niektórych przypadkach neutropenia występowała u pacjentów bez wcześniejszych czynników ryzyka. Należy przerwać stosowanie kwetiapiny, jeśli liczba neutrofilów wynosi  $<1,0 \times 10^9/l$ . Należy obserwować pacjenta w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia oraz kontrolować liczbę neutrofilów (dopóki nie przekroczy  $1,5 \times 10^9/l$ ) (patrz punkt 5.1).

U pacjentów z objawami infekcji lub gorączki, w szczególności przy braku wyraźnego czynnika predysponującego, należy wziąć pod uwagę neutropenię i zastosować odpowiednie leczenie.

Należy poinformować pacjentów, żeby natychmiast zgłaszali wystąpienie objawów podmiotowych lub przedmiotowych wskazujących na agranulocytozę lub zakażenie (np. gorączka, osłabienie, senność, ból gardła) w dowolnym czasie podczas terapii kwetiapiną. U tych pacjentów należy natychmiast zbadać całkowitą liczbę krwinek białych oraz bezwzględną liczbę neutrofilów, szczególnie wówczas, gdy nie ma czynników predysponujących.

#### ***Działanie przeciwcholinergiczne (muskarynowe):***

Norkwetiapina, czynny metabolit, kwetiapiny, ma umiarkowane do silnego powinowactwo do różnych podtypów receptorów muskarynowych. Powoduje to działania niepożądane związane z efektami przeciwcholinergicznymi podczas stosowania kwetiapiny w zalecanych dawkach łącznie z innymi lekami o działaniu przeciwcholinergicznym, a także w przypadku przedawkowania. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki o działaniu przeciwcholinergicznym (muskarynowym). Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zdiagnozowanym obecnie lub stwierdzonym w wywiadzie zatrzymaniem moczu, klinicznie istotnym przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością jelit lub podobnymi schorzeniami, zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub jaskrą. (Patrz punkty 4.5, 4.8, 5.1 i 4.9).

#### ***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 terapii kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe terapię kwetiapiną można rozpocząć, jeśli w opinii lekarza korzyści wynikające ze stosowania kwetiapiny przeważają nad ryzykiem związanym z przerwaniem stosowania induktorów enzymów wątrobowych. Ważne jest, aby wszelkie zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe wykonywać

stopniowo, i w razie konieczności zastąpić go lekiem nie indukującym enzymów wątrobowych (np. walproinianem sodu).

#### ***Masa ciała:***

U pacjentów przyjmujących kwetiapinę stwierdzano zwiększenie masy ciała. Należy to monitorować i odpowiednio powstrzymać klinicznie, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych (patrz punkty 4.8 i 5.1).

#### ***Hiperglikemia:***

Rzadko zgłaszano przypadki hiperglikemii i (lub) rozwoju lub nasilenia cukrzycy, której czasem towarzyszyła kwasica ketonowa lub śpiączka, w tym kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). W kilku przypadkach zgłoszono wcześniejsze zwiększenie masy ciała, co mogło być czynnikiem sprzyjającym. Zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną, zgodną z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych. Pacjentów stosujących jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym kwetiapinę, należy obserwować pod względem wystąpienia oznak i objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą lub dużym ryzykiem wystąpienia cukrzycy należy regularnie monitorować pod względem pogorszenia kontroli stężenia glukozy. Należy regularnie sprawdzać masę ciała.

#### ***Lipidy:***

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

#### ***Wydłużenie odstępu QT:***

W badaniach klinicznych oraz podczas używania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego podawanie kwetiapiny nie było związane z przewlekłym wydłużeniem absolutnych wartości odstępu QT. W okresie po wprowadzeniu do obrotu, obserwowano wydłużenie odstępu QT podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) i po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina zalecana jest pacjentom z chorobami układu krążenia lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Ostrożność zaleca się również, jeśli kwetiapina stosowana jest jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT albo 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***

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

#### ***Ciężkie niepożądane reakcje skórne***

Podczas stosowania tego leku bardzo rzadko zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions) w tym zespół Stevensa Johnsona (SJS), toksyczna martwica naskórka (TEN) oraz wysypkę z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Ciężkie niepożądane reakcje skórne często występują jako połączenie następujących objawów: rozległa wysypka skórna lub złuszczone zapalenie skóry, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych i możliwa eozynofilia. Jeśli pojawią się oznaki i objawy wskazujące na te ciężkie reakcje skórne, należy natychmiast odstawić kwetiapinę i rozważyć alternatywne leczenie.

#### ***Ostre objawy odstawienia:***

Po nagłym przerwaniu stosowania kwetiapiny obserwowano wystąpienie ostrych objawów odstawienia, takich jak bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Zaleca się stopniowe odstawianie kwetiapiny przez okres przynajmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

***Pacjenci w podeszłym wieku z objawami psychiatycznymi w przebiegu chorób otępiennych:***

Kwetiapina nie jest zatwierdzona do leczenia pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychiatycznymi w przebiegu chorób otępiennych.

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych, przeprowadzonych z udziałem pacjentów z otępieniem, obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka działań niepożądanych ze strony krążenia mózgowego. Mechanizm wpływający na zwiększenie ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych i w innych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Kwetaplex XR u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru mózgu.

Metaanaliza atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychiatycznymi w przebiegu choroby otępiennej występuje zwiększone ryzyko zgonu, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Jednakże, w dwóch 10-tygodniowych, kontrolowanych placebo badaniach dotyczących stosowania kwetiapiny przeprowadzonych w takiej samej grupie pacjentów (n=710, średnia wieku 83 lata, grupa wiekowa 56-99 lat) śmiertelność w grupie stosującej kwetiapinę wynosiła 5,5%, a w grupie otrzymującej placebo 3,2%. Przyczyny śmierci pacjentów w trakcie badań klinicznych były różne, zgodne z oczekiwanymi dla tej populacji.

***Osoby w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona/parkinsonizmem***

Retrospektywne badanie kwetiapiny oparte na obserwacji populacji pacjentów w podeszłym wieku z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi wykazało zwiększone ryzyko zgonu u pacjentów w wieku > 65 lat leczonych kwetiapiną. Nie obserwowano tego związku po wykluczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona z analizy. Należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest przepisywana pacjentom w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona.

***Dysfagia:***

Podczas stosowania kwetiapiny obserwowano przypadki dysfagii (patrz punkt 4.8). Kwetiapina powinna być stosowana z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc.

***Zaparcie i niedrożność jelit:***

Zaparcia stanowią czynnik ryzyka niedrożności jelit. Podczas terapii kwetiapiną zgłaszano zaparcia i niedrożność jelit (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane). Przypadki śmiertelne dotyczą pacjentów z podwyższonej grupy ryzyka niedrożności jelit, włącznie z pacjentami stosującymi jednocześnie wiele leków, które zmniejszają motorykę jelit i (lub) pacjentami nie zgłaszającymi zaparcia. Pacjentów z niedrożnością jelit należy objąć ścisłą kontrolą i zapewnić szybką pomoc.

***Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE):***

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE). Ponieważ u pacjentów stosujących leki przeciwpsychotyczne często występują czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE przed i podczas terapii kwetiapiną oraz podjąć działania zapobiegające wystąpieniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

***Zapalenie trzustki***

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki zapalenia trzustki. Chociaż nie wszystkie przypadki były związane z czynnikami ryzyka, spośród zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu wielu pacjentów wykazywało czynniki ryzyka predysponujące do zapalenia trzustki, takie jak podwyższone stężenie triglicerydów (patrz punkt 4.4), kamienie żółciowe czy spożywanie alkoholu.

***Dodatkowe informacje:***



Dane dotyczące stosowanych jednocześnie kwetiapiny i kwasu walproinowego lub litu w ostrych epizodach manii o umiarkowanym i ciężkim nasileniu są ograniczone. Jednakże skojarzona terapia była dobrze tolerowana (patrz punkt 4.8 i 5.1). Dane wykazały działanie addycyjne w 3. tygodniu.

#### ***Niewłaściwe stosowanie i nadużycie:***

Zgłaszano przypadki niewłaściwego stosowania i nadużycia. Ostrzeżenie może być potrzebne przy przepisywaniu kwetiapiny u pacjentów z nadużywaniem alkoholu lub narkotyków w wywiadzie.

#### **Kwetaplex XR zawiera sól**

Kwetaplex XR 50 mg, 200 mg, 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

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

Kwetaplex XR 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu:

Produkt leczniczy zawiera 25,67 mg sodu na tabletkę co odpowiada 1,28% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Ze względu na wpływ kwetiapiny na czynność ośrodkowego układu nerwowego, kwetiapina powinna być stosowana z ostrożnością podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy i z alkoholem.

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

Głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącego udział w metabolizmie kwetiapiny jest cytochrom P450 (CYP) 3A4. W badaniu interakcji przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne stosowanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem, inhibitorem CYP3A4, powodowało 5- do 8-krotnego zwiększenie AUC (powierzchnia pola pod krzywą stężenia w czasie) kwetiapiny. Na tej podstawie, jednoczesne stosowanie kwetiapiny i inhibitorów CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się także spożywania soku grejpfrutowego podczas terapii kwetiapiną.

W badaniach z zastosowaniem dawek wielokrotnych, prowadzonych w celu ustalenia farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed i podczas leczenia karbamazepiną (lek indukujący enzymy wątrobowe), jednoczesne stosowanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Ten zwiększony klirens powodował zmniejszenie ekspozycji układowej na kwetiapinę (mierzonej przez AUC) średnio do 13% ekspozycji występującej podczas stosowania samej kwetiapiny, chociaż u niektórych pacjentów obserwowano silniejsze działanie. Jako konsekwencja tej interakcji nastąpić może zmniejszenie stężenia kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność terapii kwetiapiną. Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (inny lek indukujący enzymy mikrosomalne) powodowało istotne zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 450%. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe rozpoczęcie terapii kwetiapiną może nastąpić, jeśli w opinii lekarza korzyści z zastosowania kwetiapiny przewyższają ryzyko wynikające z przerwania stosowania induktorów enzymów wątrobowych. Ważne, żeby jakkolwiek zmiana dawkowania induktora odbywała się stopniowo, a w razie potrzeby należy go zastąpić lekiem nie indukującym enzymów wątrobowych (np. walproinian sodu) (patrz punkt 4.4).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmienia się znacząco w przypadku jednoczesnego zastosowania leku przeciwdepresyjnego imipraminy (inhibitor CYP 2D6) lub fluoksetyny (inhibitor CYP 3A4 i CYP 2D6).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmienia się istotnie w przypadku jednoczesnego zastosowania leków przeciwpsychotycznych - rysperydonu lub haloperydolu. Jednoczesne podawanie kwetiapiny i

tiorydazyny powoduje zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%. Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną.

Farmakokinetyka litu nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną.

W sześciotygodniowym, randomizowanym badaniu litu i tabletek o przedłużonym uwalnianiu z kwetiapiną, względem placebo i tabletek o przedłużonym uwalnianiu z kwetiapiną, przeprowadzonym u dorosłych pacjentów z epizodem manii, obserwowano w grupie z dodanym litem zwiększenie częstości objawów pozapiramidowych (w szczególności drżenia), ospałość, zwiększenie masy ciała, w porównaniu z grupą z dodanym placebo (patrz punkt 5.1).

Farmakokinetyka walproinianu sodu i kwetiapiny nie zmienia się w stopniu klinicznie istotnym w przypadku jednoczesnego zastosowania. Retrospektywne badanie dzieci i młodzieży otrzymującej walproinian, kwetiapinę lub obie substancje, odnotowano większą częstość występowania leukopenii i neutropenii w grupie leczenia skojarzonego, w porównaniu do grup monoterapii.

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

Zalecana jest ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z lekami mogącymi powodować zaburzenia elektrolitowe lub wydłużać odstęp QT.

Zgłaszano przypadki fałszywie dodatniego wyniku testu immunologicznego dla metadonu i trójpierścieniowych leków antydepresyjnych 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*

W umiarkowanej liczbie opublikowanych danych dotyczących ciąż po ekspozycji (wyniki dotyczą od 300 do 1000 ciąż), łącznie z indywidualnymi zgłoszeniami i badaniami obserwacyjnymi, nie ustalono wzrostu ryzyka wad rozwojowych w wyniku leczenia kwetiapiną. Jednak, z uwzględnieniem wszystkich dostępnych danych, nie można wyciągać ostatecznych wniosków. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Dlatego też kwetiapina może być stosowana w okresie ciąży tylko wówczas, gdy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

###### *Trzeci trymestr*

Noworodki po ekspozycji na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym kwetiapiny) w trzecim trymestrze ciąży, są narażone na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) odstawiennych, które mogą się różnić nasileniem i czasem trwania po porodzie. Zgłaszano nadmierne pobudzenie, nadciśnienie, niedociśnienie tętnicze, drżenie, senność, zaburzenia oddechowe lub zaburzenia karmienia. W związku z tym należy uważnie monitorować stan noworodków.

##### Karmienie piersią

Z ograniczonej liczby danych wynika, iż kwetiapina stosowana w terapeutycznych dawkach przenika do mleka kobiecego, nie wiadomo jednak, w jakim stopniu. Ze względu na brak odpowiednich danych, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienia piersią, czy też zakończyć terapię kwetiapiną. Należy przy tym wziąć pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z terapii dla matki.

##### Płodność

Nie oceniono wpływu kwetiapiny na ludzką płodność. Efekty związane z podwyższonym stężeniem prolaktyny obserwowano u szczurów, jednak dane te nie mają bezpośredniego znaczenia dla ludzi (patrz punkt 5.3).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ponieważ kwetiapina wywiera wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, może zaburzać wykonywanie czynności wymagających sprawności psychicznej. Dlatego też należy informować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali urządzeń mechanicznych, dopóki nie rozpozna się indywidualnej wrażliwości pacjenta na lek.

#### 4.8 Działania niepożądane

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

Częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny podano w Tabeli 1 zgodnie z zaleceniami *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group 1995)*.

**Tabela 1. Działania niepożądane związane z terapią kwetiapiną**

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo często	Obniżenie stężenia hemoglobiny <sup>22</sup>
Często	Leukopenia, <sup>1, 28</sup> obniżenie ogólnej liczby neutrofilów, wzrost eozynofili <sup>27</sup>
Niezbyt często	neutropenia <sup>1</sup> , trombocytopenia, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi <sup>13</sup>
Rzadko	Agranulocytoza <sup>26</sup>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Niezbyt często	Nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skórne)
Bardzo rzadko	Reakcja anafilaktyczna <sup>5</sup>
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Często	Hiperprolaktynemia, <sup>15</sup> obniżenie całkowitego stężenia T <sub>4</sub> , <sup>24</sup> obniżenie stężenia wolnego T <sub>4</sub> , <sup>24</sup> obniżenie całkowitego stężenia T <sub>3</sub> , <sup>24</sup> zwiększenie stężenia TSH <sup>24</sup>
Niezbyt często	Obniżenie stężenia wolnego T <sub>3</sub> , <sup>24</sup> niedoczynność tarczycy <sup>21</sup>
Bardzo rzadko	Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	Zwiększone stężenie triglicerydów, <sup>10,30</sup> zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL), <sup>11,30</sup> zmniejszone stężenie cholesterolu HDL, <sup>17, 30</sup> zwiększenie masy ciała. <sup>8,30</sup>
Często	Zwiększone łaknienie, wzrost stężenia glukozy we krwi do poziomu hiperglikemii <sup>6, 30</sup>
Niezbyt często	Hiponatremia, <sup>19</sup> cukrzyca <sup>1,5</sup> , zaostrzenie istniejącej cukrzycy
Rzadko	Zespół metaboliczny <sup>29</sup>
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Często	Przykre sny i koszmary senne, wyobrażenia i zachowania samobójcze <sup>20</sup>
Rzadko	Somnambulizm i podobne zachowania, takie jak mówienie przez sen i zaburzenia odżywiania związane ze snem
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często	Zawroty głowy, <sup>4,16</sup> senność, <sup>2, 16</sup> bóle głowy, objawy pozapiramidowe <sup>1,21</sup>
Często	Dyzartria
Niezbyt często	Napady padaczki, <sup>1</sup> zespół niespokojnych nóg, późne dyskinezy, <sup>1,5</sup>

	omdlenie <sup>4,16</sup>
<b>Zaburzenia serca</b>	
Często	Tachykardia, <sup>4</sup> kołatanie serca <sup>23</sup>
Niezbyt często	Wydłużenie odstępu QT, <sup>1, 12, 18</sup> bradykardia <sup>32</sup>
Nieznana	Kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego
<b>Zaburzenia oka</b>	
Często	Niewyraźne widzenie
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często:	Niedociśnienie ortostatyczne <sup>4, 16</sup>
Rzadko:	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa <sup>1</sup>
Nieznana	Udar <sup>33</sup>
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Często	Duszność <sup>23</sup>
Niezbyt często	Zapalenie błony śluzowej nosa
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Suchość błony śluzowej jamy ustnej
Często	Zaparcia, niestrawność, wymioty <sup>25</sup>
Niezbyt często	Dysfagia <sup>7</sup>
Rzadko	Zapalenie trzustki <sup>1</sup> , niedrożność jelit
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy krwi <sup>3</sup> zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) <sup>3</sup>
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) <sup>3</sup>
Rzadko	Żółtaczka, <sup>5</sup> zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, <sup>5</sup> zespół Stevensa i Johnsona <sup>5</sup>
Nieznana	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy, wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), zapalenie naczyń krwionośnych skóry
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Bardzo rzadko	Rabdomioliza
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Niezbyt często	Zatrzymanie moczu
<b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b>	
Nieznana	Syndrom odstawienny u noworodków <sup>31</sup>
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Niezbyt często	Zaburzenia seksualne
Rzadko	Priapizm, wyciek mleka poza okresem karmienia (mlekatok), obrzęk piersi i zaburzenia miesiączkowania
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	Objawy odstawienia <sup>1,9</sup>
Często	Łagodne osłabienie, obrzęki obwodowe, drażliwość, gorączka
Rzadko	Złośliwy zespół neuroleptyczny, <sup>1</sup> hipotermia
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Rzadko	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej <sup>14</sup>

1. Patrz punkt 4.4

2. Senność może wystąpić zwykle podczas pierwszych dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia i zazwyczaj ustępuje podczas dalszego stosowania kwetiapiny.

3. Obserwowano bezobjawowe zwiększenie (od poziomu normalnego do trzykrotnie przekraczającego górną granicę normy) aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) oraz gamma-GT u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Objawy te zwykle ustępowały w trakcie dalszego leczenia kwetiapiną.

4. Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne blokujące receptory  $\alpha_1$  adrenergiczne, kwetiapina może często powodować niedociśnienie ortostatyczne, któremu towarzyszą zawroty głowy, tachykardia, a u niektórych pacjentów omdlenia, szczególnie w początkowej fazie zwiększania dawki leku (patrz punkt 4.4).
5. Obliczenie częstości występowania tych działań niepożądanych jest oparte na danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu na rynek.
6. Stężenie glukozy we krwi na czczo  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) lub stężenie glukozy we krwi nie na czczo  $\geq 200$  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 zaburzenia afektywnego dwubiegunowego.
8. Na podstawie stwierdzenia  $>7\%$  zwiększenia masy ciała w porównaniu z wyjściową. Występuje głównie w pierwszych tygodniach leczenia pacjentów dorosłych.
9. Najczęściej obserwowanymi objawami odstawienia występującymi w badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość tych reakcji zmniejszyła się znacząco po tygodniu od przerwania terapii.
10. Stężenie triglicerydów  $\geq 200$  mg/ml ( $\geq 2,258$  mmol/l) (pacjenci  $\geq 18$  lat) lub  $\geq 150$  mg/ml ( $\geq 1,694$  mmol/l) (pacjenci  $< 18$  lat) przynajmniej w jednym badaniu.
11. Stężenie cholesterolu  $\geq 240$  mg/ml ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (pacjenci  $\geq 18$  lat) lub  $\geq 200$  mg/ml ( $\geq 5,172$  mmol/l) (pacjenci  $< 18$  lat) przynajmniej w jednym badaniu. Wzrost stężenia cholesterolu LDL o  $\geq 30$  mg/ml ( $\geq 0,769$  mmol/l) obserwowany był bardzo często. Średnia zmiana stężenia u pacjentów, u których obserwowano ten wzrost, wynosiła  $41,7$  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. W oparciu o działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej nie jest związane ze złośliwym zespołem neuroleptycznym.
15. Stężenie prolaktyny (pacjenci  $> 18$  lat):  $> 20$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 869,56$  pmol/l) u mężczyzn;  $> 30$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 1304,34$  pmol/l) u kobiet w dowolnym czasie.
16. Może prowadzić do upadków.
17. Stężenie cholesterolu HDL:  $< 40$  mg/dl ( $1,025$  mmol/l) u mężczyzn;  $< 50$  mg/dl ( $1,282$  mmol/l) u kobiet co najmniej w pojedynczym badaniu.
18. Częstość występowania u pacjentów, u których następuje wydłużenie odcinka QT od  $< 450$  milisekund do  $\geq 450$  milisekund z  $\geq 30$  milisekundowym zwiększeniem. W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo dotyczących stosowania kwetiapiny średnia zmiana i częstość występowania u pacjentów z klinicznie znaczącym wydłużeniem odcinka QT były podobne w grupach przyjmujących kwetiapinę i placebo.
19. Co najmniej jeden epizod zmiany stężenia w zakresie od  $> 132$  mmol/l do  $\leq 132$  mmol/l.
20. Podczas terapii kwetiapiną lub zaraz po przerwaniu stosowania leku obserwowano przypadki wyobrażeń 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  $\leq 13$  g/dl ( $8,07$  mmol/l) u mężczyzn i  $\leq 12$  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. Zgłoszeniom tym często towarzyszyły informacje o występowaniu tachykardii, zwrotów głowy, niedociśnienia ortostatycznego oraz (lub) współistniejącej choroby serca/układu oddechowego.
24. W oparciu o zmiany stężenia od poziomu prawidłowego do poziomu istotnego klinicznie, niezależnie od czasu, we wszystkich badaniach. Wielkość zmian stężenia całkowitego  $T_4$ ,  $T_4$  w postaci wolnej, całkowitego  $T_3$  i  $T_3$  w postaci wolnej zdefiniowano jako spadek  $< 0,8$  x dolna granica normy (pmol/l) oraz dla TSH jako wzrost  $> 5$  mIU/l w dowolnym czasie.
25. W oparciu o zwiększoną częstość występowania wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat).
26. Zmiana liczby neutrofilów z poziomu wyjściowego  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  do wartości  $< 1,5 \times 10^9/l$  w dowolnym czasie w trakcie trwania leczenia u pacjentów z ciężką neutropenią ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) i zakażeniem podczas wszystkich badań klinicznych nad kwetiapiną (patrz punkt 4.4).

27. W oparciu o zmiany stężenia od poziomu prawidłowego do poziomu istotnego klinicznie, niezależnie od czasu, we wszystkich badaniach. Wielkość zmian liczby eozynofiliów zdefiniowano jako zwiększenie o  $> 1 \times 10^9/l$  w dowolnym czasie.
28. W oparciu o zmiany stężenia od poziomu prawidłowego do poziomu istotnego klinicznie, niezależnie od czasu, we wszystkich badaniach. Wielkość zmian w liczbie białych krwinek (WBC) zdefiniowano jako spadek  $\leq 3 \times 10^9/l$  w dowolnym czasie.
29. W oparciu o zgłoszenia działań niepożądanych w postaci zespołu metabolicznego we wszystkich badaniach klinicznych dotyczących kwetiapiny.
30. U niektórych pacjentów zaobserwowano w badaniach klinicznych pogorszenie więcej niż jednego spośród takich czynników metabolicznych, jak masa ciała, stężenie glukozy we krwi oraz stężenie lipidów (patrz punkt 4.4).
31. Patrz punkt 4.6.
32. Może wystąpić w trakcie lub na początku rozpoczęcia leczenia i być związane z niedociśnieniem i (lub) omdleniem. Częstość na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych bradykardii i pokrewnych zdarzeń we wszystkich badaniach klinicznych z kwetiapiną.
33. Na podstawie jednego retrospektywnego, nierandomizowanego badania obserwacyjnego

Podczas stosowania leków neuroleptycznych obserwowano przypadki wydłużenia odstępu QT, komorowych zaburzeń rytmu, nagłych niespodziewanych zgonów, zatrzymania akcji serca i *torsade de pointes*, które są uważane za charakterystyczne dla tej grupy leków.

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

### Dzieci i młodzież

W przypadku dzieci i młodzieży należy spodziewać się tych samych działań, co opisane powyżej u pacjentów dorosłych. Poniżej przedstawiono podsumowanie działań niepożądanych, które u dzieci i młodzieży (10-17 lat) obserwowano ze zwiększoną częstością niż u pacjentów dorosłych lub które nie zostały zidentyfikowane w przypadku osób dorosłych.

**Tabela 2. Działania niepożądane u dzieci i młodzieży związane z terapią kwetiapiną, które występowały z większą częstością niż u dorosłych, albo nie obserwowane u dorosłych.**

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).	
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Bardzo często	Zwiększenie stężenia prolaktyny <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	Zwiększone łaknienie
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często	Objawy pozapiramidowe <sup>3,4</sup>
Często	Omdlenie
<b>Zaburzenia układu naczyniowego</b>	
Bardzo często	Zwiększone ciśnienie krwi <sup>2</sup>
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Często	Zapalenie błony śluzowej nosa
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Wymioty
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Często	Drażliwość <sup>3</sup>

1. Stężenie prolaktyny (pacjenci  $< 18$  lat):  $> 20 \mu\text{g/l}$  ( $> 869,56 \text{ pmol/l}$ ) u chłopców;  $26 \mu\text{g/l}$  ( $> 1130,428 \text{ pmol/l}$ ) u dziewcząt w dowolnym czasie. U mniej niż 1% pacjentów występowało zwiększenie stężenia prolaktyny  $> 100 \mu\text{g/l}$ .

2. Na podstawie przesunięcia ponad klinicznie znaczące wartości progowe (zaczepnięte z kryteriów stosowanych przez Narodowe Instytuty Zdrowia, ang. *National Institutes of Health*) lub zwiększenie >20 mm Hg dla skurczowego lub >10 mm Hg dla rozkurczowego ciśnienia krwi w dowolnym momencie w czasie trwania 2 krótkotrwałych badań klinicznych (3–6 tygodni) z grupą kontrolną placebo, przeprowadzonych wśród dzieci i młodzieży.

3. Uwaga: częstość występowania jest zgodna z obserwowaną u pacjentów dorosłych, ale drażliwość może być związana z innymi implikacjami klinicznymi u dzieci i młodzieży w porównaniu z pacjentami dorosłymi.

4. Patrz punkt 5.1.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, faks: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9. Przedawkowanie**

#### Objawy

Odnutowywane objawy podmiotowe i przedmiotowe były na ogół skutkiem nasilenia znanego działania farmakologicznego substancji aktywnej – np. senność i uspokojenie, tachykardia oraz zmniejszone ciśnienie tętnicze krwi i efekty antycholinergiczne.

Przedawkowanie może doprowadzić do wystąpienia wydłużenia odcinka QT, drgawek, stanu padaczkowego, rabdomiolizy, zapaści układu oddechowego, zatrzymania moczu, splątania, majaczenia i (lub) pobudzenia, śpiączki i zgonu. U pacjentów z współistniejącymi chorobami układu krążenia istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia bardziej nasilonych objawów przedawkowania (patrz punkt 4.4 „Hipotonia ortostatyczna”).

#### **Postępowanie w przypadku przedawkowania**

Nie ma specyficznej odtrutki dla kwetiapiny. W przypadku ciężkiego zatrucia, należy rozważyć możliwość zażycia kilku leków. Zalecane jest podjęcie działań z zakresu intensywnej opieki medycznej, w tym uzyskanie i utrzymywanie drożności dróg oddechowych, zapewniając odpowiednie natlenienie i wentylację, monitorowanie i podtrzymywanie czynności układu krążenia

W oparciu o dane z piśmiennictwa, pacjentów z objawami majaczenia, pobudzeniem i typowym zespołem antycholinergicznym można leczyć fizostygminą, 1 do 2 mg (przy ciągłym monitorowaniu EKG). Nie zaleca się tego jako typowego sposobu leczenia ze względu na negatywny wpływ fizostygminy na przewodnictwo sercowe. Fizostygminę można użyć jedynie wtedy, gdy nie stwierdzono żadnych odchyień w EKG. Nie należy stosować fizostygminy w przypadku wystąpienia arytmii, bloku serca dowolnego stopnia lub poszerzenia zespołu QRS.

Mimo że nie zostało przeprowadzone badanie zapobiegania wchłaniania, przy przedawkowaniu może być wskazane płukanie żołądka wykonane, w miarę możliwości w ciągu godziny od przyjęcia produktu leczniczego. Należy rozważyć podanie węgla aktywnego.

W przypadkach przedawkowania kwetiapiny, odporne niedociśnienie tętnicze należy leczyć odpowiednimi środkami, takimi jak płyny dożylnie i (lub) środki sympatykomimetyczne. Należy unikać podawania adrenaliny i dopaminy, ponieważ stymulacja beta-2-adrenergiczna może nasilić niedociśnienie związane z wywołaną przez kwetiapinę blokadą alfa-adrenergiczną.

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

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

Po przedawkowaniu kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu notowano tworzenie się bezoarów w żołądku; w dalszym postępowaniu z pacjentem zaleca się odpowiednią diagnostykę obrazową. W niektórych przypadkach z powodzeniem dokonywano endoskopowego usunięcia bezoarów powstałych po przedawkowaniu leku.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne; diazepiny, oksazepiny i tiazepiny

Kod ATC: N05AH04

#### **Mechanizm działania**

Kwetiapina jest nietypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej aktywny metabolit obecny w osoczu ludzkim, norkwetiapina, oddziałują z wieloma receptorami neuroprzekaźnikowymi. Kwetiapina i norkwetiapina wykazują powinowactwo do receptorów serotoninowych (5HT<sub>2</sub>) i receptorów dopaminowych D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub> w mózgu. Uważa się, że za przeciwpsychotyczne właściwości kliniczne i małą częstość pozapiramidowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny, w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi, odpowiada połączenie antagonizmu wobec receptorów 5HT<sub>2</sub> i D<sub>2</sub> oraz bardziej wybiórcze działanie na receptory 5HT<sub>2</sub> niż D<sub>2</sub>.

Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują znaczącego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, ale odznaczają się wysokim powinowactwem do receptorów histaminowych i α<sub>1</sub>-adrenergicznych oraz mniejszym powinowactwem do receptorów α<sub>2</sub>-adrenergicznych.. Kwetiapina ma również niskie powinowactwo lub nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych, natomiast norkwetiapina ma umiarkowane do wysokiego powinowactwo do kilku receptorów muskarynowych, co może wyjaśnić efekty antycholinergiczne (muskarynowe).

Hamowanie czynnika transportującego noradrenalinę (NET) i częściowy agonizm względem 5HT<sub>1A</sub>, wywoływane przez norkwetiapinę, mogą dodatkowo przyczyniać się do terapeutycznego efektu kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu jako środka przeciwdepresyjnego.

#### **Działanie farmakodynamiczne**

Kwetiapina wykazuje aktywność w testach aktywności przeciwpsychotycznej, takich jak test warunkowego unikania. Kwetiapina hamuje także działanie agonistów dopaminy, co można zbadać zarówno behawioralnie, jak i elektrofizjologicznie, oraz zwiększa stężenie metabolitów dopaminy, co jest neurochemicznym wskaźnikiem blokady receptorów D<sub>2</sub>.

Z badań przedklinicznych przewidujących wystąpienie objawów pozapiramidowych wynika, że kwetiapina jest odmienna od standardowych leków przeciwpsychotycznych i ma nietypowe właściwości. Podczas przewlekłego stosowania kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów dopaminowych D<sub>2</sub>. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie kataleptyczne po dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D<sub>2</sub>. Podczas przewlekłego stosowania, kwetiapina wykazuje wybiórcze działania na układ limbiczny, wywołując blokadę depolaryzacyjną szlaku mezolimbicznego, nie wpływając na zawierające dopaminę neurony układu nigrostriatalnego. Kwetiapina, po doraźnym i przewlekłym podawaniu, w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u uwrażliwionych podawaniem haloperydolu małą z rodzaju *Cebus* (patrz punkt 4.8).

#### **Skuteczność kliniczna**



## **Schizofrenia**

Skuteczność kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu schizofrenii została potwierdzona w 6-tygodniowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo u pacjentów ze schizofrenią spełniających kryteria DSM-IV oraz jednym kontrolowanym badaniem klinicznym u pacjentów ze stabilną schizofrenią, gdzie tabletki kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu zamieniono na tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

W badaniu z grupą kontrolną placebo, pierwszorzędnym punktem końcowym badania była zmiana oceny w skali PANSS w momencie ukończenia badania w porównaniu do oceny w chwili włączenia do badania. Kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu 400 mg na dobę, 600 mg na dobę i 800 mg na dobę skutkowała istotną statystycznie poprawą objawów psychotycznych w porównaniu z placebo. Działanie to było większe w przypadku stosowania dawek 600 mg i 800 mg w porównaniu z grupą otrzymującą 400 mg.

W 6-tygodniowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną, z oceną zamiany produktu leczniczego z tabletek o natychmiastowym uwalnianiu na tabletki o przedłużonym uwalnianiu, pierwszorzędnym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, u których obserwowano brak skuteczności, np. którzy przegrali udział w badaniu z powodu braku skuteczności, albo dla których całościowa ocena w skali PANSS zwiększyła się o 20% lub więcej od wizyty randomizacyjnej w porównaniu do którejkolwiek wizyty. U pacjentów, których stan ustabilizowano stosując tabletki kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu 400 do 800 mg, skuteczność leczenia była utrzymana po zmianie na równorzędną dawkę dobową kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu podawaną raz na dobę.

W długotrwałym badaniu klinicznym z udziałem ustabilizowanych pacjentów ze schizofrenią pozostających przez 16 tygodni na terapii podtrzymującej kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu, ten produkt leczniczy wykazał większą skuteczność w zapobieganiu nawrotom niż placebo. Szacowane ryzyko nawrotu po 6 miesiącach leczenia wynosiło 14,3% w grupie leczonej kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu, w porównaniu do 68,2% w grupie otrzymującej placebo. Średnia dawka leku stosowana w badaniu wynosiła 669 mg. Podczas leczenia kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu przez okres do 9 miesięcy (mediana 7 miesięcy) nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych. Szczególnie podczas długotrwałego stosowania kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu nie wzrosła liczba zgłaszanych działań niepożądanych dotyczących zespołu pozapiramidowego i zwiększenia masy ciała.

## **Zaburzenia afektywne dwubiegunowe**

W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano kwetiapinę w monoterapii w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, wykazała ona większą skuteczność niż placebo w łagodzeniu objawów maniakalnych w trzecim i dwunastym tygodniu leczenia. Znaczącą skuteczność kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo wykazano w kolejnym trzytygodniowym badaniu. Kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu podawano w dawkach 400 do 800 mg na dobę, a średnia dawka wynosiła około 600 mg na dobę. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny z walproinianem sodu lub litem w leczeniu ostrych, umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych przez 3 i 6 tygodni są ograniczone, jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez pacjentów. Dane z badań klinicznych wykazały, iż w 3. tygodniu występuje efekt addycyjny. Kolejne badanie kliniczne nie wykazało efektu addycyjnego w szóstym tygodniu leczenia.

W badaniu klinicznym, u pacjentów z epizodami depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I lub II, kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu 300 mg na dobę wykazała większą skuteczność niż placebo w obniżeniu wartości w skali MADRS.

W dodatkowych czterech badaniach klinicznych dotyczących stosowania kwetiapiny, podczas 8-tygodniowej terapii u pacjentów z epizodami depresji o umiarkowanym i ciężkim nasileniu w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I i II, kwetiapina o natychmiastowym uwalnianiu 300 mg i 600 mg, była znacząco skuteczniejsza niż placebo, w odniesieniu do odpowiednich wartości: średnia poprawa według skali MADRS i odpowiedź zdefiniowana jako przynajmniej 50% poprawa całkowitego wyniku według skali MADRS w porównaniu do wartości

wyjściowych. Nie stwierdzono różnicy w wielkości odpowiedzi pomiędzy pacjentami otrzymujących kwetiapinę o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg.

W przedłużonej obserwacji dwóch powyższych badań wykazano, że długotrwałe leczenie pacjentów, u których wystąpiła reakcja na kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu 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, z oceną kwetiapiny 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 zmienionego nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego). Kwetiapinę podawano w dawce od 400 mg do 800 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych łącznie z litem lub walproinianem.

W sześciotygodniowym badaniu randomizowanym u dorosłych pacjentów z ostrą manią, z zastosowaniem litu z kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo z kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu, różnica w średniej poprawie w skali YMRS (ang. *Young Rating Scale for Mania* – skala manii według Younga) wyniosła 2,8 punktu w grupie pacjentów z dodatkiem litu, w stosunku do grupy stosującej dodatek placebo. Różnica w % respondentów (określonych jako uzyskujący 50% poprawy od wartości wyjściowych w skali YMRS) wyniosła 11% (79% w grupie pacjentów stosujących dodatek litu w porównaniu z 68% pacjentów stosującymi dodatek placebo).

W jednym długotrwałym badaniu (do 2 lat stosowania) oceniającym przeciwdziałanie nawrotom u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, kwetiapina wykazała większą skuteczność w porównaniu z placebo w wydłużaniu czasu do nawrotu zmiennego nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego) u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I. 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 litem. U pacjentów, u których wystąpiła reakcja na terapię kwetiapiną, gdy porównuje się dalsze leczenie kwetiapiną do zmiany terapii z kwetiapiny na lit, nie wydaje się by tej zmianie terapii towarzyszyło wydłużenie czasu do nawrotu zmienionego nastroju.

### **Ciężkie epizody depresyjne w dużej depresji (ang. *major depressive disorder, MDD*)**

Dwa krótkotrwałe (6-tygodniowe) badania obejmowały pacjentów, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź na przynajmniej jeden lek przeciwdepresyjny. Kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 150 mg i 300 mg na dobę, podawana jako leczenie wspomagające do stosowanej terapii przeciwdepresyjnej (amitryptylina, bupropion, cytalopram, duloksetyna, escitalopram, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina lub wenlafaksyna), wykazywała przewagę nad monoterapią lekiem przeciwdepresyjnym w łagodzeniu objawów depresyjnych, ocenioną przez poprawę ogólnych wyników w skali MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) (średnia zmiana, statystycznie metodą najmniejszych kwadratów [LS] wzgl. placebo: 2–3,3 punktu).

Nie oceniono długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. Jednakże, u pacjentów dorosłych ustalono długookresową skuteczność oraz bezpieczeństwo monoterapii (patrz poniżej).

Opisane poniżej badania prowadzono przy użyciu kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu w monoterapii, jednak należy podkreślić, że kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu jest wskazana wyłącznie do stosowania w leczeniu skojarzonym.

W trzech z czterech krótkotrwałych (do 8 tygodni) badań dotyczących monoterapii u pacjentów z dużą depresją, kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu stosowana w dawkach 50 mg, 150 mg i 300 mg na dobę wykazała lepszą skuteczność niż placebo w łagodzeniu objawów depresyjnych, ocenioną przez zmniejszanie punktacji ogólnej w skali MADRS (średnia zmiana, statystycznie metodą najmniejszych kwadratów [LS] wzgl. placebo 2–4 punktów).

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

W krótkotrwałym (9 tygodni) badaniu przeprowadzonym u pacjentów w podeszłym wieku (66 – 89 lat) bez choroby otępiennej, ale z dużą depresją, kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu podawana w zmiennych dawkach w zakresie od 50 mg do 300 mg na dobę wykazała większą skuteczność niż placebo w ograniczaniu objawów depresyjnych, co wykazano przez poprawę ogólnych wyników w skali MADRS (średnia zmiana, statystycznie metodą najmniejszych kwadratów [LS] wzgl. placebo - 7,54). W tym badaniu pacjenci przydzieleni losowo do grupy aktywnego leczenia otrzymywali kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 50 mg na dobę w dniach 1-3; dawka mogła być zwiększona do 100 mg na dobę w dniu 4., do 150 mg na dobę w dniu 8. a następnie nawet do 300 mg na dobę, zależnie od indywidualnej skuteczności i tolerancji u pacjenta. Średnia dawka dobową kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu wynosiła 160 mg. Tolerancja kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu stosowanej raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku, z pominięciem objawów pozapiramidowych (patrz punkt 4.8 i „Bezpieczeństwo kliniczne”), była porównywalna do obserwowanej u osób dorosłych (18-65 lat). Odsetek randomizowanych pacjentów w wieku powyżej 75 lat wyniósł 19%.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W krótkotrwałych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych była podobna do częstości w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% w grupie kwetiapiny i 8,0% w grupie placebo; epizody manii w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym: 11,2% w grupie kwetiapiny i 11,4% w grupie placebo). W krótkotrwałych badaniach kontrolowanych z grupą kontrolną placebo przeprowadzanych wśród pacjentów z dużą depresją i epizodami depresyjnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, u pacjentów leczonych kwetiapiną obserwowano większy odsetek objawów pozapiramidowych niż u pacjentów otrzymujących placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, wśród pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do 3,8% w grupie placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo dotyczących monoterapii w dużej depresji, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% dla kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu i 3,2% w przypadku placebo. W krótkotrwałym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo dotyczącym monoterapii u pacjentów podeszłym wieku z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu i 2,3% w grupie z placebo. W przypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, jak i dużej depresji, częstość pojedynczych działań niepożądanych (np. akatyzi, zaburzeń pozapiramidowych, drżeń, dyskinezji, dystonii, niepokoju, mimowolnych skurczów mięśni, nadaktywności psychoruchowej i sztywności mięśni) nie była większa niż 4% w żadnej z badanych grup.

W krótkotrwałych badaniach z grupą kontrolną placebo (trwających od 3 do 8 tygodni) z ustalonymi dawkami (50 mg na dobę do 800 mg na 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 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% dla dawki dobowej 400 mg (z mniejszym wzrostem dla dawki dobowej 600 i 800 mg), w porównaniu z 3,7% u pacjentów leczonych placebo.

Sześciotygodniowe badania z randomizacją, z zastosowaniem litu i kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu względem placebo i kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych pacjentów z ciężką manią wykazały, iż jednocześnie stosowanie litu i kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu prowadziło do zwiększenia liczby działań niepożądanych (63% kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu i lit, 48% kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu i placebo). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wskazały większą częstość występowania objawów pozapiramidowych u pacjentów przyjmujących kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu i lit, 16,8% w porównaniu z pacjentami przyjmującymi kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu z placebo, 6,6%. Objawy te to głównie drżenie, zgłaszane u 15,6% pacjentów przyjmujących skojarzenie z litem i u 4,9% pacjentów przyjmujących skojarzenie z placebo. Zgłoszenia dotyczące senności notowano częściej wśród pacjentów przyjmujących kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu z litem (12,7%), w porównaniu z pacjentami zażywającymi kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu z placebo (5,5%). Dodatkowo, u większego odsetka pacjentów (8,0%) leczonych z dodatkiem litu nastąpiło zwiększenie masy ciała ( $\geq 7\%$ ) na zakończenie badania, w odniesieniu do grupy kontrolnej z dodatkiem placebo (4,7%).

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

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

We wszystkich krótkotrwałych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , częstość występowania przynajmniej raz zmiany liczby neutrofilów  $< 1,5 \times 10^9/l$  wynosiła 1,9% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę w porównaniu do 1,3% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania zmian do  $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$  była taka sama (0,2%) u pacjentów otrzymujących kwetiapinę, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (z grupą kontrolną placebo, otwartych, z grupą kontrolną przyjmującą inny produkt leczniczy) u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  częstość wystąpienia przynajmniej raz zmiany liczby neutrofilów  $< 1,5 \times 10^9/l$  wynosiła 2,9% i do  $< 0,5, 0 \times 10^9/l$  wynosiła 0,21% u pacjentów leczonych kwetiapiną.

Leczenie kwetiapiną było związane z zależnym od dawki zmniejszeniem aktywności hormonów tarczycy. Częstość występowania zmian tyreotropiny (ang. *thyroid-stimulating hormone* - TSH) wynosiła 3,2% w grupie kwetiapiny, w porównaniu z 2,7% w grupie placebo. Częstość występowania odwróconego, potencjalnie istotnego klinicznie przesunięcia zmian dla  $T_3$  i  $T_4$  jak i dla TSH w tych badaniach była rzadka, a obserwowane zmiany stężeń hormonów tarczycy nie były związane z klinicznie istotną niedoczynnością tarczycy. Zmniejszenie całkowitego i wolnego  $T_4$  było maksymalne w ciągu pierwszych sześciu tygodni leczenia kwetiapiną, bez dalszego zmniejszania podczas długotrwałego leczenia. W około 2/3 wszystkich przypadkach, przerwanie terapii kwetiapiny było związane z odwrócenia wpływu na całkowity i wolny  $T_4$ , niezależnie od czasu trwania leczenia.

### **Zaćma (zmętnienie soczewki)**

W badaniu klinicznym z oceną ryzyka tworzenia się zaćmy u pacjentów stosujących kwetiapinę (200–800 mg na dobę) względem rysperydonu (2–8 mg) w leczeniu schizofrenii lub zaburzeń schizoafektywnych, odsetek pacjentów ze zwiększeniem zmętnienia soczewki po co najmniej 21 miesiącach ekspozycji był w grupie kwetiapiny nie większy (4%) niż w grupie rysperydonu (10%).

### **Dzieci i młodzież**

### Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny w leczeniu zaburzeń maniakałnych oceniano w 3-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną placebo (n=284 pacjentów z USA, w wieku 10-17 lat). Około 45% populacji pacjentów miało dodatkowo zdiagnozowane ADHD. Ponadto, przeprowadzono 6-tygodniowe badanie z grupą kontrolną placebo dotyczące leczenia schizofrenii (n=222 pacjentów, w wieku 13-17 lat). W obydwu badaniach wykluczono pacjentów ze znanym brakiem reakcji na stosowanie kwetiapiny. Stosowanie kwetiapiny rozpoczęto od 50 mg na dobę i 2. dnia zwiększono do 100 mg na dobę; następnie dawka była zwiększana o 100 mg dziennie, do dawki docelowej (zaburzenia maniakałne – 400 do 600 mg na dobę; schizofrenia – 400 do 800 mg na dobę) podawanej w dawkach podzielonych 2 lub 3 razy na dobę.

W badaniach dotyczących zaburzeń maniakałnych, różnica w średniej zmianie, (statystycznie, metodą najmniejszych kwadratów - LS) w odniesieniu do wartości wyjściowej w skali *Young Mania Rating Scale* YMRS (substancja czynna minus placebo) wynosiła -5.31 dla kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę i -6.56 dla kwetiapiny w dawce 600 mg na dobę. Odsetek odpowiedzi (poprawa według skali YMRS  $\geq 50\%$ ) wyniósł 64% w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 400 mg na dobę, 58% w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 600 mg na dobę i 37% w grupie z grupą kontrolną placebo.

W badaniu dotyczącym schizofrenii, różnica w średniej zmiany (statystycznie, metodą najmniejszych kwadratów - LS) w odniesieniu do wartości wyjściowej w skali *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) (substancja czynna minus placebo) wynosiła -8.16 dla kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę i -9.29 dla kwetiapiny w dawce 800 mg na dobę. Ani małe (400 mg na dobę) ani duże (800 mg na dobę) dawki kwetiapiny nie wykazały lepszej skuteczności niż placebo pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź, zdefiniowaną jako  $\geq 30\%$  obniżenie w odniesieniu do wartości wyjściowych w skali PANSS. Zarówno w zaburzeniach maniakałnych jak i schizofrenii stosowanie większych dawek skutkowało liczbowo mniejszym odsetkiem odpowiedzi.

W trzecim krótkotrwałym badaniu klinicznym grupą kontrolną placebo w monoterapii kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu, nie wykazano skuteczności u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 roku życia) z epizodami depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym.

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

### Bezpieczeństwo stosowania

W opisanych powyżej krótkotrwałych badaniach klinicznych dotyczących stosowania kwetiapiny z udziałem dzieci i młodzieży, częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 12,9% w ramieniu aktywnym i 5,3% w grupie z placebo w badaniu dotyczącym schizofrenii, 3,6% w ramieniu aktywnym i 1,1% w grupie z placebo w badaniu dotyczącym epizodów maniakałnych w przebiegu zaburzenia afektywnego i 1,1% w ramieniu aktywnym i 0% w grupie z placebo w badaniu dotyczącym epizodów depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym. Częstość objawów zwiększenia masy ciała  $\geq 7\%$  w stosunku do masy wyjściowej wynosiła 17% w ramieniu aktywnym i 2,5% w grupie z placebo w badaniu dotyczącym schizofrenii i epizodów maniakałnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego oraz 13,7% w ramieniu aktywnym i 6,8% w grupie z placebo w badaniu dotyczącym epizodów depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym. Częstość zdarzeń związanych z samobójstwem wynosiła 1,4% w ramieniu aktywnym i 1,3% w grupie z placebo w badaniu dotyczącym schizofrenii, 1,0% w ramieniu aktywnym i 0% w grupie z placebo w badaniu dotyczącym epizodów maniakałnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego oraz 1,1% w ramieniu aktywnym i 0% w grupie z placebo w badaniu dotyczącym epizodów depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym. Podczas przedłużonego badania obserwacyjnego przeprowadzonego po leczeniu w badaniu dotyczącym depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym, zgłoszono dwa dodatkowe zdarzenia związane z samobójstwem u dwóch pacjentów; jeden z pacjentów stosował kwetiapinę, gdy wystąpiło zdarzenie.

### Bezpieczeństwo długookresowe

26-tygodniowe, otwarte, przedłużone fazy badań klinicznych dotyczących stosowania krótkookresowego (n=380 pacjentów), w których kwetiapina podawana była w zmiennych dawkach w zakresie od 400 do 800 mg na dobę, dostarczyły dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania. U dzieci i młodzieży obserwowano wysokie ciśnienie tętnicze oraz zwiększony apetyt, częściej niż u pacjentów dorosłych, zgłaszano też objawy pozapiramidowe i zwiększenie stężenia prolaktyny (patrz punkt 4.4 i 4.8).

W odniesieniu do zwiększenia masy ciała, jako miara zmian klinicznie istotnych używany był skorygowany o wartości związane z normalnym rozwojem w dłuższym okresie czasu, wzrost standardowego odchylenia o minimum 0,5 w odniesieniu do wartości wyjściowych, według skali BMI; powyższe kryterium spełniło 18,3% pacjentów stosujących kwetiapinę przez co najmniej 26 tygodni .

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana. Maksymalne stężenie kwetiapiny i norkwetiapiny w osoczu jest osiągnięte po około 6 godzinach od przyjęcia kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu (T<sub>max</sub>). Maksymalne stężenie molowe aktywnego metabolitu, norkwetiapiny, w stanie stacjonarnym wynosi około 35% wartości uzyskiwanych dla kwetiapiny.

Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa i proporcjonalna do dawek aż do dawki 800 mg podawanej raz na dobę. Powierzchnia pola pod krzywą, AUC, dla kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu podawanej raz na dobę i takiej samej dawki dobowej kwetiapiny fumaranu o natychmiastowym uwalnianiu (kwetiapina w postaci tabletki o natychmiastowym uwalnianiu) podawanej dwa razy na dobę jest porównywalna, ale maksymalne stężenie w osoczu (C<sub>max</sub>) jest w stanie stacjonarnym o 13% mniejsze. Gdy porównuje się kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu do kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu, pole pod krzywą AUC metabolitu- norkwetiapiny jest mniejsze o 18%.

W badaniu z oceną wpływu pokarmu na biodostępność kwetiapiny stwierdzono, że pokarm bogaty w tłuszcze powodował znaczące statystycznie zwiększenie C<sub>max</sub> i AUC kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu o odpowiednio 50% i 20%. Nie można wykluczyć, że wpływ posiłków wysokotłuszczowych na produkt leczniczy może być większy. Dla porównania, lekki posiłek nie wywierał znaczącego wpływu na C<sub>max</sub> lub AUC kwetiapiny. Zaleca się, żeby kwetiapinę w postaci o przedłużonym uwalnianiu przyjmować raz na dobę bez pokarmu.

### Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

### Metabolizm

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu kwetiapiny znakowanej promieniotwórczo, niezmienny środek leczniczy stanowi mniej niż 5% substancji związanych z lekiem wykrywanych w moczu lub w stolcu.

Badania *in vitro* wykazały, że głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącego udział w metabolizmie kwetiapiny jest CYP 3A4. Norkwetiapina jest wytwarzana i eliminowana głównie przez izoenzym CYP 3A4.

Ustalono, że kwetiapina i poszczególne metabolity (w tym norkwetiapina) są słabymi inhibitorami aktywności *in vitro* ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Zahamowanie *in vitro* cytochromu CYP obserwowane było jedynie w stężeniach około 5 do 50 razy większych niż obserwowane u ludzi w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na dobę. Na podstawie wyników badań *in vitro*, mało prawdopodobne jest, aby jednoczesne stosowanie kwetiapiny z innymi lekami powodowało klinicznie istotne zahamowanie metabolizmu innego leku za pośrednictwem cytochromu P450. Z badań na zwierzętach wynika, że kwetiapina może pobudzać enzymy cytochromu P450. Jednak w specyficznym badaniu interakcji u pacjentów z zaburzeniami psychiatrycznymi 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. Około 73% znakowanego radioaktywnie leku było wydalane w moczu, a 21% w kale. Mniej niż 5% całkowitej radioaktywności pochodziło z niezmienionego leku. Średnia wartość molowa wolnej frakcji kwetiapiny i aktywnego metabolitu norkwetiapiny w osoczu krwi wynosi <5% ilości wydalanej w moczu.

### *Specjalne grupy pacjentów*

#### Płeć

Farmakokinetyka kwetiapiny nie wykazuje różnic u mężczyzn i kobiet.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

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

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 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 metabolizowana głównie w wątrobie, u osób z zaburzeniami czynności wątroby zwiększone stężenie w osoczu jest spodziewane. W tej grupie pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

### **Dzieci i młodzież**

Dane farmakokinetyczne zostały zebrane u 9 dzieci w wieku od 10 do 12 lat oraz u 12 młodych osób, leczonych stałą dawką 400 mg kwetiapiny dwa razy na dobę. W stanie stacjonarnym, zależne od dawki stężenie w osoczu związku macierzystego, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (10-17 lat) było zbliżone do obserwowanego u pacjentów dorosłych, jednakże C<sub>max</sub> u dzieci było na górnym skraju zakresu obserwowanego u dorosłych. AUC i C<sub>max</sub> aktywnego metabolitu, norkwetiapiny, były wyższe o około 62% i 49% u dzieci (10-12 lat) i odpowiednio około 28% i 14% u młodzieży (13-17 lat), w porównaniu z dorosłymi.

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro* badaniach dotyczących genotoksyczności nie obserwowano działania genotoksycznego. U zwierząt laboratoryjnych przy poziomie ekspozycji mającym znaczenie kliniczne obserwowano poniższe zaburzenia, które dotychczas nie zostały potwierdzone w długotrwałych badaniach klinicznych:

U szczurów obserwowano zmianę pigmentacji tarczycy; u małp *Cynomolgus* hipertrofię komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego, zmniejszenie stężenia T3, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby białych i czerwonych krwinek; u psów zmętnienie rogówki i zaćmę (patrz też punkt 5.1).

W badaniu embriotoksyczności na królikach odnotowano zwiększoną częstość przypadków zgięcia nadgarstka/stawu skokowego u płodów. Ten efekt wystąpił w połączeniu z jawnymi efektami u matki, jak np. zmniejszenie przyrostu masy ciała. Efekty te były widoczne przy ekspozycji matki na dawki

podobne lub nieco większe niż maksymalna dawka terapeutyczna u ludzi. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi nie jest znane.

W badaniu wpływu na płodność szczurów zaobserwowano nieznaczne obniżenie płodności samców i zmniejszenie liczby ciąży rzekomej, przedłużający się okres międzyrujowy (*diestrus*), zwiększone odstępy pomiędzy kolejnymi kopulacjami i obniżoną liczbę ciąży. Zaobserwowane działania związane są z podwyższeniem stężenia prolaktyny i nie mają bezpośredniego przełożenia na ludzi, ze względu na różnice gatunkowe w hormonalnej kontroli rozrodu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń:

Hypromeloza

Celuloza mikrokrystaliczna

Sodu cytrynian, bezwodny

Magnezu stearynian

Otoczka:

Tytanu dwutlenek (E 171)

Hypromeloza

Makrogol 400

Polisorbat 80

Żelaza tlenek żółty (E 172) (tylko w tabletkach 50 mg, 200 mg, 300 mg)

Żelaza tlenek czerwony (E 172) (tylko w tabletkach 50 mg, 200 mg, 300 mg)

Żelaza tlenek czarny (E 172) (tylko w tabletkach 50 mg, 300 mg)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

#### Blistry z Aluminium

3 lata

#### HDPE pojemnik

2 lata

Po pierwszym otwarciu pojemnika z HDPE: 60 dni.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Blistry z Aluminium, blistry PVC/PVDC, pojemniki z HDPE

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/Aclar/Aluminium lub blistry PVC/PVDC i pojemniki z HDPE z wieczkiem z PP uniemożliwiającym otwieranie przez dzieci zawierającym środek pochłaniający wilgoć.

- Blistry z folii PVC/Aclar/Aluminium lub blistry PVC/PVDC w tekturowych pudełkach po 10, 20, 30, 50, 50x1 (blister perforowany) (opakowanie szpitalne), 56 (opakowanie kalendarzowe), 60, 90 lub 100 tabletek



- Pojemniki z HDPE z wieczkiem z PP zawierającym środek pochłaniający wilgoć, po 60 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Adamed Pharma S.A.  
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A,  
05-152 Czosnów

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

Kwetaplex XR, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu: pozwolenie nr 19955  
Kwetaplex XR, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu: pozwolenie nr 19956  
Kwetaplex XR, 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu: pozwolenie nr 19957  
Kwetaplex XR, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu: pozwolenie nr 19958

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.04.2012 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08.11.2016 r.

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

05.01.2023