

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Questax XR, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Questax XR, 150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Questax XR, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Questax XR, 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Questax XR, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu Questax XR, 50 mg zawiera 50 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu)  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 14 mg laktozy na tabletkę  
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu Questax XR, 150 mg zawiera 150 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu)  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 42 mg laktozy na tabletkę  
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu Questax XR, 200 mg zawiera 200 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu)  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 56 mg laktozy na tabletkę  
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu Questax XR, 300 mg zawiera 300 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu)  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 85 mg laktozy na tabletkę  
Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu Questax XR, 400 mg zawiera 400 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu)  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 113 mg laktozy na tabletkę

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Questax XR, 50 mg: biała lub w kolorze złamanej bieli, okrągła, obustronnie wypukła tabletki o średnicy 7,1 mm i grubości 3,2, z wytłoczonym napisem „50” na jednej stronie.

Questax XR, 150 mg: biała lub w kolorze złamanej bieli, podłużna, obustronnie wypukła tabletki o długości 13,6 mm, szerokości 6,6 mm i grubości 4.2 mm, z wytłoczonym napisem „150” na jednej stronie.

Questax XR, 200 mg: biała lub w kolorze złamanej bieli, podłużna, obustronnie wypukła tabletki o długości 15,2 mm, szerokości 7.7 mm i grubości 4.8 mm, z wytłoczonym napisem „200” na jednej stronie.

Questax XR, 300 mg: biała lub w kolorze złamanej bieli, podłużna, obustronnie wypukła tabletki o długości 18,2 mm, szerokości 8.2 mm i grubości 5.4 mm, z wytłoczonym napisem „300” na jednej stronie.

Questax XR, 400 mg: biała lub w kolorze złamanej bieli, owalna, obustronnie wypukła tabletki o długości 20,7 mm, szerokości 10.2 mm i grubości 6.3 mm, z wytłoczonym napisem „400” na jednej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

## 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy jest wskazany w:

- leczeniu schizofrenii,
- leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej:
  - Leczenie epizodów maniakałnych o umiarkowanym lub dużym nasileniu w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej
  - Leczenie epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej,
  - Zapobieganie nawrotom epizodów manii lub depresji u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, którzy wcześniej reagowali na leczenie kwetiapiną.
- leczeniu epizodów ciężkiej depresji u pacjentów z dużą depresją (ang. Major Depressive Disorder, MDD), jako terapia wspomagająca, jeśli odpowiedź na monoterapię przeciwdepresyjną była mniej niż optymalna (patrz punkt 5.1). Przed rozpoczęciem leczenia lekarz powinien wziąć pod uwagę profil bezpieczeństwa kwetiapiny (patrz punkt 4.4).

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

W każdym ze wskazań do stosowania obowiązuje inny schemat dawkowania. Należy zatem dopilnować, aby pacjent otrzymał zrozumiałe informacje na temat odpowiedniego dawkowania w jego konkretnym schorzeniu.

### Dorośli

*Leczenie schizofrenii i epizodów maniakałnych o umiarkowanym lub dużym nasileniu w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej*

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

*Leczenie epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej*

Produkt leczniczy powinien być podawany przed snem. Przez pierwsze cztery dni leczenia całkowite dawki dobowe wynoszą odpowiednio: 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.) i 300 mg (dzień 4.). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie obserwowano żadnych dodatkowych korzyści w grupie przyjmującej dawkę 600 mg w porównaniu z grupą przyjmującą dawkę 300 mg (patrz punkt 5.1). W pojedynczych przypadkach korzystne może być stosowanie dawki 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. U niektórych pacjentów, w przypadku obaw dotyczących tolerancji, w badaniach klinicznych wykazano możliwość rozważenia zmniejszenia dawki do minimum 200 mg.

*Zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej*

Pacjenci, u których wystąpiła reakcja na leczenie produktem leczniczym Questax XR w ostrym okresie choroby afektywnej dwubiegunowej, powinni kontynuować przyjmowanie tego produktu leczniczego w tej samej dawce przed snem, aby zapobiegać nawrotom epizodów maniakałnych, maniakałno-depresyjnych i depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Dawkę produktu leczniczego można dostosować w zależności od odpowiedzi 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 epizodów ciężkiej depresji u pacjentów z dużą depresją*  
Produkt leczniczy Questax XR powinien być stosowany przed snem. Dawka dobowa rozpoczynająca terapię wynosi 50 mg dnia 1. i 2. oraz 150 mg dnia 3. i 4. W krótkotrwałych badaniach klinicznych działanie przeciwdepresyjne obserwowano po dawkach 150 i 300 mg na dobę w terapii wspomagającej (z amitryptyliną, bupropionem, cytalopramem, duloksetyną, escitalopramem, fluoksetyną, paroksetyną, sertralina i wenlafaksyną - patrz punkt 5.1) i 50 mg na dobę w monoterapii.

Istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych po stosowaniu w większych dawkach. Dlatego lekarz powinien zapewnić stosowanie najmniejszej skutecznej dawki, zaczynając leczenie od 50 mg na dobę. Potrzeba zwiększenia dawki ze 150 do 300 mg na dobę powinna być oparta na indywidualnej ocenie stanu pacjenta.

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

W celu ułatwienia dawkowania pacjentom stosującym obecnie kwetiapinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, w dawkach podzielonych, możliwa jest zmiana terapii na tabletki o przedłużonym uwalnianiu w równoważnej całkowitej dawce dobowej raz na dobę. Konieczne może być indywidualne dostosowanie dawki.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne, kwetiapinę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie terapii. Konieczne może być wolniejsze zwiększanie dawki kwetiapiny i stosowanie mniejszej dawki dobowej w porównaniu do dawek stosowanych u młodszych pacjentów. Średni klirens osoczowy kwetiapiny 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 wynoszącej 50 mg na dobę. Dawkę można zwiększać o 50 mg na dobę do dawki skutecznej, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

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

Nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania omawianego leku u pacjentów w wieku powyżej 65 lat z epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

#### Dzieci i młodzież

Kwetiapiny nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku 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 modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### Zaburzenia funkcji wątroby

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. W związku z tym kwetiapinę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z udokumentowanym zaburzeniem czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie stosowania. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpocząć od dawki wynoszącej 50 mg na dobę. Dawkę można zwiększać o 50 mg na dobę do dawki skutecznej, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

### Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki powinny być podawane raz na dobę, bez pokarmu. Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich dzielić, żuć ani kruszyć.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub 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 jest wskazana w kilku wskazaniach, dlatego profil bezpieczeństwa powinien być określony w oparciu o indywidualne rozpoznanie i dawkę stosowaną u pacjenta.

Nie ustalono długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w leczeniu wspomagającym u pacjentów z dużą depresją, określono natomiast długoterminową 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 w wieku 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 w porównaniu z dorosłymi (zwiększony apetyt, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa i omdlenia), lub mogą mieć inne następstwa u dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe i drażliwość) oraz zidentyfikowano jedno działanie nieobserwowane wcześniej w badaniach u pacjentów dorosłych (zwiększone ciśnienie krwi). U dzieci i młodzieży obserwowano odchylenia w parametrach czynnościowych tarczycy.

Ponadto, długotrwałe bezpieczeństwo oddziaływania terapii z zastosowaniem kwetiapiny na wzrost i dojrzewanie badano nie dłużej niż przez 26 tygodni. Nie są znane długotrwałe implikacje dla rozwoju poznawczego i behawioralnego.

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży z grupą kontrolną otrzymującą placebo, podawaniu kwetiapiny towarzyszyła zwiększona częstość objawów pozapiramidowych w porównaniu z placebo, u pacjentów ze schizofrenią oraz epizodami maniakalnymi lub depresyjnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

### Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu wystąpienia klinicznie istotnej remisji. Ponieważ w pierwszych kilku tygodniach leczenia, a nawet dłużej, może nie dojść do poprawy, pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, iż ryzyko samobójstwa może być zwiększone we wczesnej fazie poprawy stanu klinicznego.

Ponadto, 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 psychiatryczne, 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 samobójczej, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. W przeprowadzonej metaanalizie badań kontrolowanych placebo oceniających stosowanie leków przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazano zwiększone ryzyko zachowań samobójczych w przypadku stosowania leków przeciwdepresyjnych w porównaniu z placebo u pacjentów w wieku poniżej 25 lat.

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 otrzymującą placebo, z udziałem pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej stwierdzono zwiększone ryzyko zachowań samobójczych u młodych pacjentów (młodszych niż 25 lat), leczonych kwetiapiną w porównaniu z leczonymi placebo (odpowiednio 3,0% vs. 0%). U pacjentów z dużą depresją biorących udział w badaniach klinicznych ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych u młodych pacjentów (poniżej 25. roku życia) wynosiło 2,1% (3/144) w grupie stosującej kwetiapinę i 1,3% (1/75) w grupie stosującej placebo. Retrospektywne badanie populacyjne kwetiapiny w leczeniu pacjentów z ciężką depresją wykazało zwiększone ryzyko samookaleczeń i samobójstw u pacjentów w wieku od 24 do 64 lat bez wcześniejszego występowania objawu samookaleczania podczas stosowania kwetiapiny z innymi lekami przeciwdepresyjnymi.

#### Ryzyko metaboliczne

Biorąc pod uwagę ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmian masy ciała, stężenia glukozy (hiperglikemia) i stężenia lipidów we krwi które obserwowano w badaniach klinicznych, w momencie rozpoczęcia terapii należy zbadać parametry metaboliczne pacjenta; zmiany tych parametrów należy regularnie kontrolować podczas terapii. Pogorszenie się tych parametrów należy leczyć zgodnie z zasadami postępowania klinicznego (patrz punkt 4.8).

#### Objawy pozapiramidowe

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo u dorosłych pacjentów, stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych w porównaniu do grupy otrzymującej placebo u pacjentów leczonych z powodu ciężkich epizodów depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej 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, które często związane są z niemożnością siedzenia lub stania w miejscu. Objawy te najczęściej występują w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których pojawiają się te objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

#### Dyskinezy późne

Jeśli wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe późnych dyskinez, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie kwetiapiny. Objawy późnych dyskinez mogą się pogłębić lub rozwinąć po przerwaniu terapii (patrz punkt 4.8).

#### Senność i zawroty głowy

Leczenie kwetiapiną wiązało się z występowaniem senności i zbliżonych objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z epizodami depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej i dużej depresji, objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały przede wszystkim nasilenie łagodne do umiarkowanego. Pacjenci, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt lekarskich podczas pierwszych 2 tygodni od wystąpienia senności, lub do czasu poprawy, a rozważenie przerwania leczenia może być konieczne.

#### 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 (upadków), szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego należy poradzić pacjentom zachowanie ostrożności do czasu, aż zapoznają się z potencjalnym wpływem produktu leczniczego.

Kwetiapinę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, zaburzeniami krążenia mózgowego lub innymi stanami predysponującymi do niskiego ciśnienia tętniczego. W razie wystąpienia hipotonii ortostatycznej należy rozważyć zmniejszenie albo bardziej stopniowe dostosowywanie dawki, co dotyczy szczególnie pacjentów z rozpoznaną chorobą układu krążenia.

#### Zespół bezdechu sennego

U pacjentów stosujących kwetiapinę opisywano zespół bezdechu sennego. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty o działaniu depresyjnym na ośrodkowy układ nerwowy oraz u pacjentów z epizodami bezdechu sennego w wywiadzie lub którzy są narażeni na bezdech senny, takich jak osoby z nadwagą/otyłością lub płci męskiej, kwetiapinę należy stosować ostrożnie.

#### Napady drgawek

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną nie wykazano różnicy w zakresie częstości występowania napadów drgawek u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Brak danych na temat częstości występowania drgawek u pacjentów z padaczką w wywiadzie. Jak w przypadku wszystkich leków przeciwpsychotycznych, zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z napadami padaczkowymi w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

#### Złośliwy zespół neuroleptyczny

Stosowanie leków przeciwpsychotycznych, w tym kwetiapiny, może się wiązać z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyny. W wypadku ich wystąpienia kwetiapinę należy odstawić i zastosować odpowiednie leczenie.

#### Ciężka neutropenia i agranulocytoza

W badaniach klinicznych niezbyt często raportowano o występowaniu ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów  $<0,5 \times 10^9/l$ ). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła w ciągu kilku miesięcy po rozpoczęciu terapii kwetiapiną. Nie wykazano wyraźnej zależności od dawki. Doświadczenie zdobyte po wprowadzeniu leku do obrotu wskazuje, iż w niektórych przypadkach wystąpiły zgony. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka neutropenii są mała liczba białych krwinek przed rozpoczęciem leczenia oraz w wywiadzie neutropenia wywołana przez leki.

Niektóre przypadki wystąpiły jednak u pacjentów bez istniejących czynników ryzyka. Należy przerwać stosowanie kwetiapiny, jeśli liczba neutrofilów wynosi  $<1,0 \times 10^9/l$ . Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych infekcji, a także kontrolować liczbę neutrofilów (do chwili przekroczenia wartości  $1,5 \times 10^9/l$ ) (patrz punkt 5.1).

U pacjentów z infekcją lub gorączką, szczególnie w przypadku braku ewidentnych czynników predysponujących, należy wziąć pod uwagę wystąpienie neutropenii i zastosować odpowiednie leczenie.

Pacjenci powinni być poinformowani o konieczności natychmiastowego zgłoszenia wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na agranulocytozę lub infekcję (np. gorączka, osłabienie, letarg, ból gardła) w dowolnym czasie w trakcie leczenia kwetiapiną. U tych pacjentów należy bezzwłocznie określić liczbę leukocytów i bezzwłódną liczbę neutrofilów, szczególnie w przypadku braku czynników predysponujących.

#### Działanie przeciwcholinergiczne (przeciwmuskarynowe)

Norkwetiapina, czynny metabolit kwetiapiny, ma umiarkowane do silnego powinowactwo do różnych podtypów receptorów muskarynowych. Przyczynia się to do działań niepożądanych odzwierciedlających przeciwcholinergiczne skutki, jeżeli kwetiapina jest stosowana w zalecanych dawkach, jeżeli jest stosowana w skojarzeniu z innymi lekami wywierającymi działanie przeciwcholinergiczne oraz w przypadku przedawkowania. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki o działaniu przeciwcholinergicznym (przeciwmuskarynowym). Kwetiapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z wywiadem lub zdiagnozowanym obecnie zatrzymaniem moczu, klinicznie istotnym przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością jelit lub podobnymi schorzeniami, zwiększonym ciśnieniem śródgałkowym lub jaskrą z wąskim kątem przesączania (patrz punkty 4.5, 4.8, 5.1 i 4.9).

#### Interakcje

Patrz także punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnym induktorem enzymów wątrobowych, takim jak karbamazepina lub fenytoina, znacząco zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność terapii kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe stosowanie kwetiapiny należy rozpocząć wyłącznie wówczas, gdy lekarz uzna, że korzyści wynikające ze stosowania tego leku przewyższają ryzyko związane z odstawieniem leku indukującego enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby wszelkie zmiany w stosowaniu leków indukujących enzymy wątrobowe były stopniowe, a w razie potrzeby należy je zastąpić produktem leczniczym nieindukującym enzymów wątrobowych (np. walproinianem sodu).

#### Masa ciała

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

#### Hiperglikemia

Obserwowano hiperglikemię i (lub) rozwój albo nasilenie objawów cukrzycy z występującą sporadycznie kwasocią ketonową lub rzadko śpiączką, w tym kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano uprzednie zwiększenie masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Wskazane jest odpowiednie monitorowanie kliniczne zgodnie z przyjętymi wytycznymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjentów leczonych jakimikolwiek przeciwpsychotycznymi produktami leczniczymi, w tym kwetiapiną, należy obserwować w kierunku rozwoju objawów podmiotowych i przedmiotowych hiperglikemii (takich jak nadmierne pragnienie, wielomocz, nadmierny apetyt i osłabienie); należy

okresowo kontrolować pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka pod kątem pogorszenia kontroli glikemii. Powinno się regularnie kontrolować masę ciała.

#### Lipidy

W badaniach klinicznych dotyczących kwetiapiny obserwowano podwyższenie stężenia triglicerydów, cholesterolu LDL oraz cholesterolu całkowitego, jak również obniżenie stężenia cholesterolu HDL (patrz punkt 4.8). Zaburzenia gospodarki lipidowej należy korygować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

#### Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych oraz podczas stosowania zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego nie obserwowano związku kwetiapiny z trwałym bezwzględny wydłużeniem odstępu QT. Jednakże, po wprowadzeniu leku do obrotu, obserwowano wydłużenie odstępu QT w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) oraz w przypadku przedawkowania (patrz punkt 4.9). Tak jak w przypadku innych przeciwpsychotycznych produktów leczniczych, należy zachować szczególną ostrożność podczas przepisywania kwetiapiny pacjentom z chorobą układu krążenia lub z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy również zachować ostrożność podczas przepisywania kwetiapiny łącznie z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że prowadzą do wydłużenia odstępu QT, oraz równoczesnego stosowania z neuroleptykami, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem serca, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

#### Kardiomiopatia i zapalenie mięśnia sercowego

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

#### Odstawienie leku

Po nagłym przerwaniu terapii kwetiapiną opisywano ostre objawy odstawienia, takie jak bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy oraz nadmierna pobudliwość. Zalecane jest stopniowe odstawianie produktu leczniczego w czasie przynajmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

#### Pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami psychotycznymi w przebiegu zmian otępiennych

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

W badaniach klinicznych z randomizacją, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, obserwowano około trzykrotny wzrost ryzyka wystąpienia zaburzeń krążenia mózgowego w grupie pacjentów z otępieniem, w której stosowano niektóre atypowe przeciwpsychotyczne produkty lecznicze. Mechanizm odpowiedzialny za takie zwiększenie ryzyka nie został poznany. Zwiększenia ryzyka nie daje się wykluczyć w przypadku stosowania innych przeciwpsychotycznych produktów leczniczych oraz w innych populacjach pacjentów. Kwetiapinę należy stosować z ostrożnością u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka udaru mózgu.

Metaanaliza badań nad atypowymi przeciwpsychotycznymi produktami leczniczymi wykazała, że pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami psychotycznymi w przebiegu otępienia są obciążeni wyższym ryzykiem zgonu w porównaniu do placebo. W dwóch 10-tygodniowych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo, dotyczących tej samej populacji pacjentów (n=710; średni wiek: 83 lata; zakres: 56–99 lat), wskaźnik śmiertelności w grupie pacjentów leczonych kwetiapiną wynosił 5,5% w porównaniu do 3,2% w grupie otrzymującej placebo. Przyczyny zgonu pacjentów objętych tymi badaniami były różne i były spójne z oczekiwaniami dla tej populacji.



Pacjenci w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona (PD)/parkinsonizm  
Retrospektywne badanie populacyjne kwetiapiny w leczeniu pacjentów z MDD wykazało zwiększone ryzyko zgonu podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów w wieku > 65 lat. To powiązanie nie występowało, gdy pacjenci z PD zostali usunięci z analizy. Należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest przepisywana pacjentom w podeszłym wieku z PD.

#### Dysfagia

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

#### Zaparcie i niedrożność jelit

Zaparcie stanowi czynnik ryzyka niedrożności jelit. Podczas stosowania kwetiapiny odnotowano zaparcia i niedrożność jelit (patrz punkt 4.8). Obejmuje to zgony pacjentów, którzy byli w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia niedrożności jelit, w tym tych, którzy otrzymywali jednocześnie wiele leków zmniejszających ruchliwość jelit i (lub) nie zgłaszali objawów zaparcia. Pacjenci z niedrożnością jelit powinni być leczeni pod ścisłą kontrolą i wymagają pilnej opieki.

#### Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych odnotowano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Ponieważ u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często współwystępują czynniki ryzyka ŻChZZ, przed i podczas leczenia kwetiapiną należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka ŻChZZ i zastosować odpowiednie środki zapobiegawcze.

#### Zapalenie trzustki

Zapalenie trzustki było obserwowane w badaniach klinicznych oraz w badaniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. W doniesieniach po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzano u wielu pacjentów obecność czynników ryzyka mających związek z zapaleniem trzustki, takich jak zwiększony poziom trójglicerydów (patrz punkt 4.4), kamienie żółciowe oraz spożywanie alkoholu, chociaż nie we wszystkich przypadkach występowały czynniki ryzyka.

#### Dodatkowe informacje

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

#### Niewłaściwe stosowanie i nadużywanie

Zgłoszono przypadki niewłaściwego stosowania i nadużywania. Przy przepisywaniu kwetiapiny pacjentom z wywiadem nadużywania alkoholu lub narkotyków konieczne może być zachowanie ostrożności.

#### Laktoza

Produkt Questax XR tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera laktozę. Leku nie powinni przyjmować pacjenci z rzadko występującymi dziedzicznymi zaburzeniami nietolerancji galaktozy, całkowitego niedoboru laktazy i zespołu złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

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

Biorąc pod uwagę wpływ kwetiapiny głównie na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność podczas podawania kwetiapiny jednocześnie z innymi produktami leczniczymi o działaniu na ośrodkowy układ nerwowy, jak również z alkoholem.

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

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest enzymem w głównej mierze odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny katalizowany przez cytochrom P450. W badaniu dotyczącym interakcji, w grupie zdrowych ochotników, równoczesne podawanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem, będącym inhibitorem enzymu CYP3A4, prowadziło do pięcio- do ośmiokrotnego wzrostu wartości pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (ang. area under the curve, AUC) kwetiapiny. Na tej podstawie wykazano, że przeciwwskazane jest równoczesne stosowanie kwetiapiny z inhibitorami CYP3A4. Nie zaleca się także spożywania soku z grejpfruta podczas terapii kwetiapiną.

W badaniu dotyczącym stosowania dawek wielokrotnych u pacjentów, w celu oceny właściwości farmakokinetycznych kwetiapiny podawanej przed i w trakcie leczenia karbamazepiną (znany czynnik indukujący enzymy wątrobowe), równoczesne stosowanie karbamazepiny w sposób znaczący zwiększało klirens kwetiapiny. Ten wzrost klirensu prowadził do zmniejszenia ekspozycji na kwetiapinę (mierzonej na podstawie wartości AUC), średnio do około 13% ekspozycji w przypadku stosowania kwetiapiny w monoterapii; pomimo tego, w pewnej grupie pacjentów zauważono bardziej wyraźne efekty działania. W wyniku tych interakcji może dojść do uzyskania niższego stężenia leku w osoczu, co może niekorzystnie wpływać na skuteczność terapii kwetiapiną. Równoczesne podawanie kwetiapiny razem z fenytoiną (kolejnym czynnikiem indukującym enzymy mikrosomalne) prowadziło do znacznego podwyższenia klirensu kwetiapiny o około 450%. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe stosowanie kwetiapiny należy rozpoczynać wyłącznie wówczas, gdy lekarz uzna, że korzyści wynikające ze stosowania tego leku przewyższają ryzyko związane z odstawieniem leku indukującego enzymy wątrobowe. Ważną kwestią jest, aby jakakolwiek zmiana substancji indukującej była prowadzona stopniowo, a jeżeli to konieczne, należy ją zamienić na substancję bez właściwości indukujących (np. walproinian sodu) (patrz punkt 4.4).

Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny nie ulegały znaczącym zmianom w wyniku równoczesnego stosowania leków przeciwdepresyjnych – imipraminy (inhibitor CYP 2D6) lub fluoksetyny (inhibitor CYP 3A4 i CYP 2D6).

Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny nie ulegały znaczącym zmianom w wyniku równoczesnego stosowania przeciwpsychotycznych produktów leczniczych – rysperydonu i haloperydolu. Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i tiorydazyny prowadziło do zwiększenia klirensu kwetiapiny o około 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie ulegała zmianom w wyniku jednoczesnego podawania z cymetydyną.

Farmakokinetyka soli litu nie ulegała zmianom w wyniku jednoczesnego podawania z kwetiapiną.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu z zastosowaniem litu i kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo i kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych pacjentów z ostrą manią, obserwowano większą częstość objawów powiązanych z działaniami pozapiramidowymi (w szczególności drżenia), senności oraz przyrostu masy ciała w grupie stosującej jako dodatkowe leczenie lit, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (patrz punkt 5.1).

Właściwości farmakokinetyczne walproinianu sodu i kwetiapiny podczas jednoczesnego stosowania nie zmieniają się w stopniu istotnym klinicznie. W badaniu retrospektywnym obejmującym dzieci i młodzież, które otrzymywały walproinian, kwetiapinę lub oba te leki, stwierdzono większą częstość występowania leukopenii i neutropenii w grupie leczonej w sposób skojarzony niż w grupach poddawanych monoterapii.

Nie przeprowadzono badań interakcji z powszechnie stosowanymi produktami leczniczymi działającymi na układ sercowo-naczyniowy.

Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu kwetiapiny z produktami leczniczymi, co do których wiadomo, iż wywołują zaburzenia gospodarki elektrolitowej lub wydłużają odstęp QT.

U pacjentów przyjmujących kwetiapinę opisywano przypadki fałszywie dodatnich wyników wykonywanych metodami immunoenzymatycznymi oznaczeń w kierunku metadonu i tricyklicznych leków przeciwdepresyjnych. W przypadku wątpliwości co do wyników oznaczeń przesiewowych wykonywanych metodą immunoenzymatyczną zaleca się ich potwierdzenie odpowiednią metodą chromatograficzną.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

###### *Pierwszy trymestr*

Umiarkowana liczba publikowanych danych ze stosowania w czasie ciąży (tj. od 300 do 1000 ciąż), w tym indywidualne raporty i pewne badania obserwacyjne nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia wad rozwojowych z powodu stosowania kwetiapiny. Jednakże, na podstawie wszystkich dostępnych danych, nie można sformułować ostatecznego wniosku. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Dlatego kwetiapina powinna być stosowana w ciąży tylko wtedy, gdy korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko.

###### *Trzeci trymestr*

Dzieci w łonie matki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym kwetiapiny) w trzecim trymestrze ciąży są narażone na wystąpienie działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i/lub objawów odstawienia, które mogą charakteryzować się różnym nasileniem i czasem utrzymywania się po porodzie. Opisywano przypadki pobudzenia psychoruchowego, hipertonii, hipotonii, drżeń, sennaści, niewydolności oddechowej lub zaburzeń przyjmowania pokarmu. W związku z powyższym noworodki powinno się uważnie monitorować.

##### Karmienie piersią

W oparciu o bardzo ograniczone dane z opublikowanych sprawozdań dotyczących wydalania kwetiapiny do mleka kobiecego, wydalanie kwetiapiny stosowanej w dawkach terapeutycznych wydaje się być zmienne. Ze względu na brak szczegółowych danych, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać terapię kwetiapiną, na podstawie oceny korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia tym produktem leczniczym dla kobiety.

##### Płodność

Wpływu kwetiapiny na płodność u ludzi nie były oceniane. U szczurów obserwowano efekty związane z podwyższonym stężeniem prolaktyny, jednak nie są one bezpośrednio istotne dla ludzi (patrz punkt 5.3).

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

Ze względu na działanie na ośrodkowy układ nerwowy kwetiapina może niekorzystnie wpływać na czynności wymagające zdolności koncentracji u pacjentów. W związku z tym należy pouczyć pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, do czasu ustalenia indywidualnych reakcji.

#### 4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych ( $\geq 10\%$ ) związanych ze stosowaniem kwetiapiny należą: senność, ból głowy, zawroty głowy, suchość w ustach, objawy związane z odstawieniem, wzrost stężenia trójglicerydów w osoczu, wzrost stężenia cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL), spadek stężenia cholesterolu HDL, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i objawy pozapiramidowe.

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

Dane na temat częstości występowania działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania kwetiapiny podano w poniższej tabeli (Tabela 1) zgodnie z formatem zalecanym przez Radę Międzynarodowych Organizacji ds. Nauk Medycznych (Council for International Organizations of Medical Sciences) (CIOMS III Working Group; 1995).

**Tabela 1 Działania niepożądane związane z leczeniem kwetiapiną**

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych została podana zgodnie z następującym schematem: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	zmniejszenie stężenia hemoglobiny <sup>22</sup>	leukopenia <sup>1, 28</sup> , zmniejszenie liczby neutrofilii, zwiększenie liczby eozynofili <sup>27</sup>	neutropenia <sup>1</sup> , małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi <sup>13</sup>	agranulocytoza <sup>26</sup>		
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skórne)		reakcja anafilaktyczna <sup>5</sup>	
Zaburzenia endokrynologiczne		hiperprolaktynemia <sup>15</sup> , zmniejszenie stężenia całkowitego T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , zmniejszenie stężenia wolnej frakcji T <sub>4</sub> <sup>24</sup> ,	zmniejszenie stężenia wolnej frakcji T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , niedoczynność tarczycy <sup>21</sup>		nieadekwatne wydzielanie hormonu antydiuretycznego	

		zmniejszenie stężenia całkowitego T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , zwiększenie stężenia TSH <sup>24</sup>				
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	zwiększenie stężenia trójglicerydów <sup>10,30</sup> , zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL) <sup>11,30</sup> , zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL <sup>17,30</sup> , zwiększenie masy ciała <sup>8,30</sup>	wzmożone łaknienie, zwiększenie stężenia glukozy we krwi do poziomu odpowiadającego hiperglikemii <sup>6,30</sup>	hiponatremia <sup>19</sup> , cukrzyca <sup>1,5</sup> , zaostrzenie istniejącej cukrzycy	zespół metaboliczny <sup>29</sup>		
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		przykre sny i koszmary senne, myśli i zachowania samobójcze <sup>20</sup>		somnambulizm i związane z nim reakcje takie, jak mówienie przez sen oraz zaburzenie odżywiania związane ze snem		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	zawroty głowy <sup>4,16</sup> , senność <sup>2,16</sup> , ból głowy, objawy pozapiramidowe <sup>1,21</sup>	dyzartria	napady drgawek <sup>1</sup> , zespół niespokojnych nóg, dyskineza późna <sup>1,5</sup> , omdlenie <sup>4,16</sup>			
<i>Zaburzenia serca</i>		tachykardia <sup>4</sup> , kołatania serca <sup>23</sup>	wydłużenie odstępu QT <sup>1,12,18</sup> , bradykardia <sup>32</sup>			kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego
<i>Zaburzenia oka</i>		zaburzenie ostrości wzroku				

<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		niedociśnienie ortostacyjne <sup>4, 16</sup>		żylna choroba zakrzepowo-zatorowa <sup>1</sup>		udar <sup>33</sup>
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		duszność <sup>23</sup>	nieżyt nosa			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	suchość w jamie ustnej	zaparcie, dyspepsja, wymioty <sup>25</sup>	dysfagia <sup>7</sup>	zapalenie trzustki <sup>1</sup> , niedrożność jelit		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		zwiększenie aktywności aminotransferazy alani- nowej w surowicy krwi (AlAT) <sup>3</sup> , zwiększenie aktywności gamma-glu- tamylo- transpepty- dazy (GGTP) <sup>3</sup>	zwiększenie aktywności aminotransfe-razy asparagi- nianowej w surowicy krwi (AlAT) <sup>3</sup>	żółtaczką <sup>5</sup> , zapalenie wątroby		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>					obrzęk naczynioru- chowy <sup>5</sup> , ze- spół Stevensa- Johnsona <sup>5</sup>	toksyczna nekroliza na- skórka, ru- mień wielo- postaciowy, wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), zapalenie na- czyń krwiono- śnych skóry
<i>Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej</i>					rabdomioliza	
<i>Zaburzenia ne- rek i dróg mo- czowych</i>			zatrzymanie moczu			
<i>Ciąża, połóg i okres okołopo- rodowy</i>						noworod- kowy pole- kowy zespół odstawie- nia <sup>31</sup>

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			dysfunkcja seksualna	priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia miesiączkowania		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	objawy odstawienne <sup>1, 9</sup>	łagodne osłabienie, obrzęki obwodowe, drażliwość, gorączka		złośliwy zespół neuroleptyczny <sup>1</sup> , hipotermia		
Badania diagnostyczne				podwyższona aktywność kinazy fosfokreatynowej we krwi <sup>14</sup>		

(1) Patrz punkt 4.4.

(2) W ciągu pierwszych dwóch tygodni może dojść do wystąpienia senności, która najczęściej ustępuje w ciągu dalszego leczenia kwetiapiną

(3) W pewnej grupie pacjentów, której podawano kwetiapinę, obserwowano bezobjawowe (aż do 3-krotności normy) zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) w surowicy krwi lub gamma-glutamylotranspeptydazy w surowicy krwi. Te podwyższone aktywności enzymów miały zazwyczaj charakter odwracalny w trakcie kontynuowania leczenia kwetiapiną

(4) Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych o działaniu blokującym receptory alfa1-adrenergiczne, kwetiapina może często wywoływać objawy niedociśnienia ortostatycznego, przebiegającego z uczuciem zawrotów głowy, tachykardią, a u pewnych pacjentów z omdleniem, zwłaszcza podczas wstępnego okresu zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).

(5) Obliczenia dotyczące częstości tych działań niepożądanych oparto wyłącznie z danych po wprowadzeniu produktu w postaci leczniczego o natychmiastowym uwalnianiu.

(6) Stężenie glukozy we krwi na czczo wynoszące  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) lub przygodne stężenie glukozy we krwi wynoszące  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) stwierdzone przynajmniej raz.

(7) Zwiększoną częstość występowania dysfagii u pacjentów leczonych kwetiapiną w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo stwierdzano wyłącznie w badaniach klinicznych dotyczących depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

(8) W oparciu o zwiększenie masy ciała o  $>7\%$  wartości wyjściowej. Występuje głównie w pierwszych tygodniach leczenia u dorosłych.

(9) W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii, w których oceniano objawy występujące po odstawieniu tego leku, najczęściej stwierdzanymi objawami odstawiennymi były: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i pobudliwość. Częstość występowania tych objawów uległa znaczącemu obniżeniu po tygodniu od odstawienia leku.

(10) Stężenie triglicerydów  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat) lub  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (u pacjentów w wieku  $<18$  lat) stwierdzone przynajmniej jednoznacznie.

(11) Stężenie cholesterolu  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat) lub  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (u pacjentów w wieku  $<18$  lat) stwierdzone przynajmniej jednoznacznie. Bardzo często stwierdzano zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l). Średnia zmiana wartości tego parametru wśród pacjentów, u których odnotowano wspomniane zwiększenie stężenia, wyniosła 41,7 mg/dl (1,07 mmol/l).

- (12) Patrz tekst poniżej.
- (13) Liczba płytek krwi  $\leq 100 \times 10^9/l$  stwierdzona przynajmniej jednokrotnie.
- (14) W oparciu o dokonywane w toku badań klinicznych zgłoszenia zdarzeń niepożądanych polegających na zwiększeniu aktywności kinazy kreatynowej we krwi niezwiązanym ze złośliwym zespołem neuroleptycznym.
- (15) Stężenia prolaktyny (pacjenci >18. roku życia): >20  $\mu g/l$  (>869,56 pmol/l) u mężczyzn; >30  $\mu g/l$  (>1304,34 pmol/l) u kobiet w dowolnym momencie.
- (16) Może prowadzić do upadków.
- (17) Stężenie cholesterolu frakcji HDL: <40 mg/dl (<1,025 mmol/l) u mężczyzn i <50 mg/dl (<1,282 mmol/l) u kobiet w dowolnym momencie.
- (18) Częstość występowania przesunięcia wartości QTc z <450 ms do  $\geq 450$  ms z wydłużeniem o  $\geq 30$  ms. W kontrolowanych placebo badaniach dotyczących stosowania kwetiapiny średnia zmiana i częstość występowania przesunięcia wartości QTc do klinicznie istotnej wielkości w grupie otrzymującej kwetiapinę i w grupie otrzymującej placebo były podobne.
- (19) W co najmniej jednym przypadku zmiana z >132 mmol/l do  $\leq 132$  mmol/l.
- (20) Podczas stosowania kwetiapiny lub bezpośrednio po jej odstawieniu obserwowano przypadki myśli i zachowań samobójczych (patrz punkty 4.4 i 5.1).
- (21) Patrz punkt 5.1
- (22) Zmniejszenie stężenia hemoglobiny do wartości  $\leq 13$  g/dl ( $\leq 8,07$  mmol/l) u mężczyzn i  $\leq 12$  g/dl ( $\leq 7,45$  mmol/l) u kobiet stwierdzone co najmniej jednorazowo miało miejsce u 11% pacjentów otrzymujących kwetiapinę we wszystkich przeprowadzonych badaniach, w tym w otwartych badaniach kontynuacyjnych. U tych pacjentów średnie maksymalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny w dowolnym punkcie czasowym wyniosło -1,50 g/dl.
- (23) Objawy te często występowały z towarzyszącą tachykardią, zawrotami głowy, niedociśnieniem ortostatycznym i (lub) z chorobami serca/układu oddechowego.
- (24) Na podstawie zmiany wartości z poziomu wyjściowego, który był prawidłowy, do poziomu potencjalnie istotnego z klinicznego punktu widzenia w dowolnym momencie we wszystkich późniejszych badaniach. Zmianę wartości stężenia całkowitego T4, stężenia wolnej frakcji T4, stężenia całkowitego T3 i stężenia wolnej frakcji T3 definiowano jako < 0,8-krotności dolnej granicy normy (pmol/l), a zmianę wartości stężenia TSH definiowano jako zwiększenie > 5 mIU/l w dowolnym momencie.
- (25) Na podstawie zwiększenia częstości występowania wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat).
- (26) Na podstawie zmiany liczby neutrofilów z  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  na początku na  $< 0,5 \times 10^9/l$  w dowolnym momencie podczas terapii oraz w oparciu o pacjentów z ciężką neutropenią ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) i zakażeniem podczas wszystkich badań klinicznych nad kwetiapiną (patrz punkt 4.4).
- (27) Na podstawie zmiany liczby od prawidłowej wartości początkowej do wartości potencjalnie klinicznie istotnej w dowolnym momencie po analizie początkowej, we wszystkich badaniach. Zmiany liczby eozynofiliów definiuje się jako  $\geq 1 \times 10^9$  komórek/l w dowolnym momencie.
- (28) Na podstawie zmiany od prawidłowej wartości początkowej do wartości potencjalnie klinicznie istotnej w dowolnym momencie po analizie początkowej, we wszystkich badaniach. Zmiany liczby białych krwinek definiuje się jako  $\leq 3 \times 10^9$  komórek/l w dowolnym momencie.
- (29) Na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych w postaci obserwowanego zespołu metabolicznego we wszystkich badaniach klinicznych z kwetiapiną.
- (30) U niektórych pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych stwierdzano pogorszenie w zakresie więcej niż jednego czynnika metabolicznego obejmującego masę ciała, stężenie glukozy we krwi i stężenie lipidów w surowicy (patrz punkt 4.4).
- (31) Patrz punkt 4.6.
- (32) Może występować na początku leczenia i jest połączone z niedociśnieniem i (lub) omdleniami. Częstości na podstawie raportów o zdarzeniach niepożądanych bradykardii i związanych z wydarzeniami we wszystkich badaniach klinicznych z kwetiapiną.
- (33) Oparte na jednym retrospektywnym, nierandomizowanym badaniu epidemiologicznym



Podczas stosowania leków neuroleptycznych opisuje się przypadki wydłużenia odstępu QT, komorowych zaburzeń rytmu serca, nagłych i niewyjaśnionych zgonów, zatrzymania akcji serca i wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*, przy czym powikłania te uważa się za typowe dla wszystkich leków z tej grupy.

#### Dzieci i młodzież

Takie same działania niepożądane, jak wyżej opisane, dotyczące dorosłych, mogą występować także u dzieci i młodzieży. Poniżej w tabeli przedstawiono działania niepożądane, które częściej występowały u dzieci i młodzieży (w przedziale wiekowym od 10 do 17 lat) niż u dorosłych lub działania niepożądane, które w ogóle nie występowały u dorosłych.

**Tabela 2 Działania niepożądane u dzieci i młodzieży związane z leczeniem kwetiapiną, które występują w większej częstości niż u dorosłych, albo niezidentyfikowane w populacji dorosłych**

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych została podana zgodnie z następującym schematem: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	zwiększenie stężenia prolaktyny <sup>1</sup>	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	wzmożony apetyt	
Zaburzenia układu nerwowego	objawy pozapiramidowe <sup>3, 4</sup>	omdlenie
Zaburzenia naczyniowe	wzrost ciśnienia tętniczego krwi <sup>2</sup>	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		nieżyt nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		drażliwość <sup>3</sup>

1. Stężenie prolaktyny (pacjenci w wieku  $< 18$  lat):  $> 20$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 869,56$   $\text{pmol/l}$ ) u mężczyzn;  $> 26$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 1130,428$   $\text{pmol/l}$ ) u kobiet w dowolnym momencie. U mniej niż 1% pacjentów stwierdzano zwiększenie stężenia prolaktyny do wartości  $> 100$   $\mu\text{g/l}$ .

2. Na podstawie zwiększenia powyżej klinicznie istotnych wartości progowych (zmodyfikowanych na podstawie kryteriów amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia) lub zwiększenie o  $> 20$  mm Hg w przypadku ciśnienia skurczowego lub  $> 10$  mm Hg w przypadku ciśnienia rozkurczowego w dowolnym momencie w dwóch krótkoterminowych (3-6 tygodni) badaniach kontrolowanych placebo z udziałem dzieci i młodzieży.

3. Uwaga: Częstość występowania tego objawu jest co prawda podobna do częstości występowania u dorosłych, jednak u dzieci i młodzieży implikacje kliniczne mogą być inne niż u dorosłych.

4. Patrz punkt 5.1

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań. 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, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Na ogół, zgłaszane objawy przedmiotowe i podmiotowe były nasileniem znanych działań farmakologicznych substancji czynnej, tj. senność i sedacja, tachykardia, niedociśnienie i działania przeciwocholinergiczne.

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

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

Pacjenci z istniejącą wcześniej ciężką chorobą układu krążenia mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia skutków przedawkowania. (patrz punkt 4.4: Niedociśnienie ortostaticzne).

### Leczenie przedawkowania

Brak specyficznego antidotum dla kwetiapiny. W przypadku nasilonych objawów przedmiotowych należy rozważyć możliwość zatrucia wielolekowego; zaleca się wdrożenie intensywnej terapii, w tym udrożnienia i utrzymania drożności dróg oddechowych, zapewnienie odpowiedniego natlenowania i wentylacji oraz monitorowanie i podtrzymywanie czynności układu sercowo-naczyniowego.

W oparciu o doniesienia z piśmiennictwa, pacjenci z majaczeniem i pobudzeniem oraz wyraźnym zespołem antycholinergicznym mogą być leczeni fizostyginą, 1–2 mg (pod stałą kontrolą EKG). Nie jest to zalecane jako standardowe leczenie, z powodu potencjalnego negatywnego wpływu fizostygminy na przewodnictwo serca. Fizostygmina może być stosowana, jeżeli nie ma zaburzeń w EKG. Nie należy stosować fizostygminy w przypadku arytmii, jakiegokolwiek stopnia bloku serca lub poszerzenia odcinka QRS.

Wprawdzie nie badano zapobiegania wchłanianiu substancji w przypadku przedawkowania, jednak należy rozważyć przeprowadzenie płukania żołądka w ciężkim zatruciu, jeśli to możliwe w ciągu godziny od spożycia. Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego.

W przypadkach przedawkowania kwetiapiny niedociśnienie tętnicze odporne na leczenie należy leczyć odpowiednimi środkami, takimi jak podawanie dożylnych płynów i (lub) środków sympatykomimetycznych. Należy unikać stosowania adrenaliny i dopaminy, gdyż aktywacja receptorów beta-adrenergicznych może nasilić niedociśnienie w związku z wywoływaną przez kwetiapinę blokadą receptorów alfa-adrenergicznych.

Po przedawkowaniu kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu notowano tworzenie się bezoarów w żołądku; w dalszym postępowaniu z pacjentem zaleca się odpowiednią diagnostykę obrazową.

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

Dokładny nadzór lekarski i monitorowanie pacjenta należy kontynuować do czasu normalizacji stanu pacjenta.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne; pochodne diazepiny, oksazepiny, tiazepiny i oksepiny

Kod ATC: N05A H04

#### Mechanizm działania

Kwetiapina należy do atypowych leków przeciwpsychotycznych. Kwetiapina i jej aktywny metabolit występujący w osoczu u ludzi - norkwetiapina, oddziałują na szereg receptorów neuroprzekazników. Kwetiapina i norkwetiapina wykazują powinowactwo do występujących w mózgu receptorów serotonergicznym (5HT<sub>2</sub>) i dopaminergicznym D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub>. Uważa się, że to właśnie połączenie antagonizmu receptorowego z większą wybiórczością w stosunku do receptorów 5HT<sub>2</sub> niż receptorów D<sub>2</sub> przyczynia się do klinicznych właściwości przeciwpsychotycznych i mniejszego ryzyka występowania objawów pozapiramidowych przy stosowaniu kwetiapiny w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Kwetiapina i norkwetiapina wykazują brak istotnego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, ale cechują się dużym powinowactwem do receptorów histaminergicznym oraz alfa<sub>1</sub>-adrenergicznym, umiarkowanym powinowactwem do receptorów alfa<sub>2</sub>-adrenergicznym. Kwetiapina ma również niewielkie lub nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych, podczas gdy norkwetiapina wykazuje umiarkowane do dużego powinowactwo do szeregu receptorów muskarynowych, co może tłumaczyć efekt antycholinergiczny (muskarynowy). Hamowanie działania transportera norepinefryny (ang. *norepinephrine transporter*, NET) i częściowa aktywność agonistyczna w miejscach 5HT<sub>1A</sub> przez norkwetiapinę może przyczyniać się do skuteczności terapeutycznej kwetiapiny jako leku przeciwdepresyjnego.

#### Działania farmakodynamiczne

Kwetiapina wykazuje aktywność w testach aktywności antypsychotycznej, takich jak test warunkowanego unikania. Blokuje również działanie agonistów dopaminy, co mierzono metodami behawioralnymi lub elektrofizjologicznymi, oraz zwiększa stężenia metabolitu dopaminy, co jest neurochemicznym wskaźnikiem blokady receptorów D<sub>2</sub>.

W badaniach przedklinicznych, oceniających czynniki predykcyjne objawów pozapiramidowych, kwetiapina nie przypomina standardowych przeciwpsychotycznych produktów leczniczych i charakteryzuje się atypowym profilem działania. Kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów dopaminergicznym D<sub>2</sub> w przypadku długotrwałego podawania. Kwetiapina w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D<sub>2</sub> wywołuje jedynie słaby efekt kataleptyczny. Po długotrwałym podawaniu, kwetiapina wykazuje wybiórcze działanie na układ limbiczny poprzez wywoływanie depolaryzacyjnej blokady neuronów mezolimbicznych, lecz nie neuronów układu nigrostriatalnego, zawierających dopaminę. Kwetiapina przy krótkotrwałym i przewlekłym podawaniu w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małp kapucynek uciążliwych na haloperydol i nieotrzymujących wcześniej żadnych leków neuroleptycznych. (patrz punkt 4.8)

#### Skuteczność kliniczna

### *Schizofrenia*

Skuteczność kwetiapiny w leczeniu schizofrenii została potwierdzona w 6-tygodniowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo u pacjentów ze schizofrenią spełniających kryteria DSM-IV (ang. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) oraz jednym badaniem klinicznym z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną u pacjentów ze stabilną klinicznie schizofrenią, w którym kwetiapinę w postaci tabletki o natychmiastowym uwalnianiu zamieniono na kwetiapinę w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

W badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, pierwszorzędnym punktem końcowym badania była zmiana oceny w skali PANSS (ang. Positive and Negative Syndrome Scale) w momencie ukończenia badania w porównaniu do oceny w chwili włączenia do badania. Stosowanie kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 400 mg na dobę, 600 mg na dobę i 800 mg na dobę skutkowało istotną statystycznie poprawą objawów psychotycznych w porównaniu z placebo. Działanie to było większe w przypadku stosowania dawek 600 mg i 800 mg w porównaniu z dawką 400 mg. W 6-tygodniowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną, z oceną zmiany produktu leczniczego, pierwszorzędnym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, u których obserwowano brak skuteczności, tj. przerwali udział w badaniu z powodu braku skuteczności lub u których całościowa ocena w skali PANSS zwiększyła się o 20% lub więcej od wizyty randomizacyjnej w porównaniu do którejkolwiek wizyty. U pacjentów, których stan ustabilizowano, stosując kwetiapinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach od 400 mg do 800 mg, skuteczność leczenia była utrzymana po zmianie na równorzędną dawkę dobową kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, stosowaną raz na dobę.

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

### *Choroba afektywna dwubiegunowa*

W dwóch badaniach, w których kwetiapinę stosowano w monoterapii w leczeniu umiarkowanych lub ciężkich epizodów maniakalnych, kwetiapina okazała się skuteczniejsza od placebo w łagodzeniu objawów maniakalnych w 3. i 12. tygodniu stosowania. Znaczącą skuteczność kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo wykazano w kolejnym trzytygodniowym badaniu. Kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu podawana była w dawkach w zakresie od 400 do 800 mg na dobę, a średnia dawka wynosiła około 600 mg na dobę. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z diwalo-proeksem lub solami litu w ostrych epizodach maniakalnych o umiarkowanym lub dużym nasileniu, a dotyczące 3. i 6. tygodnia stosowania, są ograniczone; leczenie skojarzone jest jednak dobrze tolerowane. Dane wykazały działanie addycyjne w 3. tygodniu. Drugie badanie nie wykazało istnienia działania addytywnego w 6. tygodniu stosowania leków.

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

W 4 dodatkowych badaniach klinicznych dotyczących kwetiapiny, podczas 8-tygodniowej terapii u pacjentów z epizodami depresji o umiarkowanym i ciężkim nasileniu w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I lub II, stosowanie kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg było znacząco bardziej skuteczne niż placebo pod względem istotnych miar rezultatu: średniej poprawy w skali MADRS i odpowiedzi zdefiniowanej jako przynajmniej 50% poprawa całkowitego wyniku w skali MADRS w porównaniu do wartości początkowych. Nie stwierdzono różnicy pod względem wielkości efektu pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących kwetiapinę w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg a otrzymującymi dawkę 600 mg.

W przedłużonej obserwacji dwóch powyższych badań, wykazano, że długotrwałe leczenie pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na stosowanie kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 lub 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, w połączeniu z solami litu lub walproinianem.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu z zastosowaniem litu i kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo i kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych pacjentów z ostrą manią średnia poprawa w skali YMRS (ang. Young Mania Rating Scale) pomiędzy grupą, w której zastosowano leczenie wspomagające solami litu a grupą, w której zastosowano leczenie wspomagające placebo wynosiła 2,8 punktu, a różnica w odsetku pacjentów odpowiadających na leczenie (zdefiniowanych jako 50% wzrost wyniku w skali YMRS od wartości początkowej) wynosiła 11% (79% w grupie, w której zastosowano lit jako leczenie wspomagające w por. z 68% w grupie, w której zastosowano leczenie wspomagające placebo).

W jednym długotrwałym badaniu (do 2 lat stosowania) z oceną przeciwdziałania nawrotom u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, kwetiapina wykazała większą skuteczność w porównaniu z placebo w wydłużaniu czasu do nawrotu zaburzeń nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego) u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I. Zaburzenia nastroju obserwowano u 91 pacjentów (22,5%) w grupie stosującej kwetiapinę, u 208 pacjentów (51,5%) w grupie otrzymującej placebo i u 95 (26,1%) w grupie leczonej litem. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na terapię kwetiapiną, porównując dalsze leczenie kwetiapiną do zmiany terapii z kwetiapiny na lit, stwierdzono, że zmiana terapii nie była, jak się wydaje, związana z wydłużeniem czasu do nawrotu zaburzeń nastroju.

#### *Ciężkie epizody depresji w dużej depresji*

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

Nie oceniono długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia wspomagającego u pacjentów z dużą depresją; jednakże, u pacjentów dorosłych ustalono długoterminową skuteczność oraz bezpieczeństwo monoterapii (patrz poniżej).

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

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

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

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

#### Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów ze schizofrenią oraz manią w przebiegu choroby dwubiegunowej skumulowana częstość występowania objawów pozapiramidowych w przypadku kwetiapiny i placebo była podobna (schizofrenia: 7,8% w grupie stosującej kwetiapinę i 8,0% w grupie stosującej placebo; mania w przebiegu choroby dwubiegunowej: 11,2% w grupie kwetiapiny i 11,4% w grupie stosującej placebo). Większą częstość występowania objawów pozapiramidowych u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo stwierdzano w krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z dużą depresją i epizodami depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej skumulowana częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% w grupie stosującej kwetiapinę i 3,8% w grupie stosującej placebo. W krótkoterminowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo dotyczących monoterapii w dużej depresji, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% przy stosowaniu kwetiapiny w postaci tabletek o

przedłużonym uwalnianiu i 3,2% w przypadku placebo. W krótkoterminowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo dotyczącym monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku z dużą depresją, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i 2,3% w grupie otrzymującej placebo. W przypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, 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 przekroczyła 4% w żadnej z badanych grup.

W krótkoterminowych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą 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, u których masa ciała uległa zwiększeniu o  $\geq 7\%$ , wynosił od 5,3% dla dawki 50 mg na dobę do 15,5% dla dawki 400 mg na dobę (przy czym przyrost ten był mniejszy dla dawek 600 mg na dobę i 800 mg na dobę), a w grupie otrzymującej placebo wyniósł 3,7%.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu z podawaniem soli litu i kwetiapiny w porównaniu z podawaniem placebo i kwetiapiny u dorosłych pacjentów z ostrą manią wskazano, że połączenie kwetiapiny z litem powoduje więcej zdarzeń niepożądanych (63% wobec 48% w przypadku stosowania kwetiapiny w połączeniu z placebo). Wyniki bezpieczeństwa wykazały większą częstość występowania objawów pozapiramidowych, u 16,8% pacjentów w grupie stosującej w skojarzeniu lit i 6,6% w grupie stosującej w skojarzeniu placebo, z których większość to były drżenia, obserwowane u 15,6% w grupie z podawaniem litu w terapii skojarzonej i 4,9% w grupie z podawaniem placebo w terapii skojarzonej. Częstość występowania senności była większa w grupie stosującej kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu w terapii skojarzonej z litem (12,7%) w porównaniu do grupy stosującej kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z placebo (5,5%). Ponadto, większy odsetek w grupie pacjentów leczonych solami litu w skojarzeniu (8,0%) miał na koniec leczenia przyrost masy ciała ( $\geq 7\%$ ), w porównaniu do grupy pacjentów stosujących w skojarzeniu placebo (4,7%).

Dłuższe badania kliniczne dotyczące zapobiegania nawrotom miały charakter otwarty (ich czas trwania wahał się od 4 do 36 tygodni), kiedy pacjenci byli leczeni kwetiapiną, następnie randomizowany okres odstawienia, podczas którego pacjenci byli losowo przydzielani do grupy stosującej kwetiapinę lub placebo. U pacjentów losowo 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. Dla pacjentów losowo przydzielonych do stosowania placebo średnie zwiększenie masy ciała w okresie otwartym wynosiło 2,39 kg, a przed upływem 48. tygodnia okresu z randomizacją 0,89 kg w porównaniu z wyjściowym okresem bez ślepej próby.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo wśród pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otepiennych, częstość działań niepożądanych ze strony naczyń mózgowych na 100 pacjento-lat nie była większa w grupie stosującej kwetiapinę niż w grupie otrzymującej placebo.

We wszystkich krótkoterminowych badaniach kontrolowanych placebo, w których kwetiapinę stosowano w monoterapii, u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilii  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , częstość występowania co najmniej raz liczby neutrofilów  $< 1,5 \times 10^9/l$  wyniosła 1,9% u pacjentów leczonych kwetiapiną i 1, 5% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania

nia zmiany liczby neutrofilów w zakresie  $>0,5$  do  $<1,0 \times 10^9/l$  u pacjentów leczonych kwetiapiną i u pacjentów otrzymujących placebo była taka sama (0,2%). We wszystkich badaniach klinicznych (badania kontrolowane placebo, badania otwarte, badania z aktywnym komparatorem) u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , częstość występowania co najmniej raz zmiany liczby neutrofilów  $<1,5 \times 10^9/l$  wyniosła 2,9%, a do  $<0,5 \times 10^9/l$  – 0,21% u pacjentów leczonych kwetiapiną.

Leczenie kwetiapiną było związane z zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy. Częstość występowania zmian w TSH wynosiła 3,2% w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do 2,7% w grupie stosującej placebo. Częstość występowania wzajemnych, potencjalnie istotnych klinicznie zmian zarówno T3 lub T4 i TSH w tych badaniach była niewielka, a obserwowane zmiany stężeń hormonów tarczycy nie wiązały się z klinicznymi objawami niedoczynności tarczycy. Zmniejszenie całkowitej i wolnej T4 były maksymalne w ciągu pierwszych sześciu tygodni leczenia kwetiapiną, bez dalszego zmniejszania podczas długotrwałego leczenia. W około 2/3 wszystkich przypadków przerwanie leczenia kwetiapiną wiązało się z odwróceniem wpływu na całkowitą i wolną T4, niezależnie od czasu trwania leczenia.

#### Zaćma/zmętnienie soczewki

W badaniu klinicznym z oceną możliwości tworzenia się zaćmy u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi stosujących kwetiapinę (200–800 mg na dobę) w porównaniu do rysperydonu (2–8 mg na dobę) odsetek pacjentów ze zwiększeniem stopnia zmętnienia soczewki nie był większy w grupie przyjmującej kwetiapinę (4%) w porównaniu do grupy stosującej rysperydon (10%), u pacjentów stosujących lek przez co najmniej 21 miesięcy.

#### Dzieci i młodzież

##### *Skuteczność kliniczna*

Skuteczność i bezpieczeństwo kwetiapiny były badane w trzytygodniowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, dotyczącym terapii manii (n=284 pacjentów z USA, w wieku 10–17 lat). Około 45% pacjentów z tej populacji miało dodatkowo zdiagnozowane ADHD. Dodatkowo przeprowadzono 6-tygodniowe, badanie kliniczne z grupą kontrolną otrzymującą placebo dotyczące schizofrenii (n=222 pacjentów, w wieku 13–17 lat). W obu badaniach pacjenci, którzy nie wykazywali odpowiedzi klinicznej na leczenie kwetiapiną byli wykluczani z badania. Leczenie kwetiapiną rozpoczynano od dawki 50 mg na dobę, którą w drugim dniu leczenia zwiększano do 100 mg na dobę; następnie dawkę stopniowo zwiększano co 100 mg na dobę w dwóch lub trzech dawkach podzielonych do dawki docelowej (od 400 do 600 mg na dobę w przypadku manii i od 400 do 800 mg na dobę w przypadku schizofrenii).

W badaniu nad leczeniem manii różnica średniej zmiany LS wskaźnika całkowitego YMRS (ang. Young Mania Rating Scale) od wartości początkowej (grupa otrzymująca substancję czynną minus grupa otrzymująca placebo) wynosiła -5,21 po podawaniu kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę oraz -6,56 po podawaniu kwetiapiny w dawce 600 mg na dobę. Wskaźniki odpowiedzi (poprawa YMRS o  $\geq 50\%$ ) wynosiły 64% w grupie otrzymującej kwetiapinę w dawce 400 mg na dobę, 58% w grupie otrzymującej kwetiapinę w dawce 600 mg na dobę i 37% w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu dotyczącym leczenia schizofrenii różnica średniej zmiany LS ogólnego wyniku w skali PANSS od wartości początkowej (grupa otrzymująca substancję czynną minus grupa otrzymująca placebo) wynosiła -8,16 po zastosowaniu kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę oraz -9,29 po zastosowaniu kwetiapiny w dawce 800 mg na dobę. Zarówno schemat z małą dawką kwetiapiny (400 mg na dobę), jak i schemat z dużą dawką (800 mg na dobę) był bar-



dziej skuteczny pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią zdefiniowaną jako zmniejszenie ogólnego wskaźnika PANSS o  $\geq 30\%$ . Zarówno stosowanie w manii, jak i w większych dawkach w schizofrenii było związane z mniejszymi wskaźnikami odpowiedzi.

W trzecim krótkoterminowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo w monoterapii kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży (w wieku 10–17 lat) z depresją w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym, skuteczność nie została udowodniona.

Brak danych na temat długotrwałego efektu albo zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

#### *Bezpieczeństwo kliniczne*

W krótkoterminowych opisanych powyżej badaniach z udziałem dzieci i młodzieży z zastosowaniem kwetiapiny, odsetek objawów pozapiramidowych w grupie aktywnej w porównaniu z placebo wynosił odpowiednio 12,9% w porównaniu z 5,3% w badaniu w schizofrenii, 3,6% w porównaniu z 1,1% w badaniu w manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej, a 1,1% w porównaniu z 0% w badaniu w depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Odsetek przyrostu masy  $\geq 7\%$  od wyjściowej masy ciała w ramieniu czynnym w porównaniu z placebo wynosił odpowiednio 17% w porównaniu z 2,5% w badaniach w schizofrenii i manii w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego oraz 13,7% w porównaniu z 6,8% w depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Odsetek zdarzeń związanych z samobójstwami w grupie otrzymującej substancję czynną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo wynosił 1,4% w porównaniu z 1,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 1,0% w porównaniu z 0% w badaniu dotyczącym manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej oraz 1,1% w porównaniu z 0% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Podczas przedłużonej fazy badania po leczeniu depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej odnotowano dwa dodatkowe zdarzenia samobójcze u dwóch pacjentów; jeden z tych pacjentów w chwili zdarzenia był leczony kwetiapiną.

#### *Bezpieczeństwo długoterminowe*

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskano w 26-tygodniowym otwartym przedłużeniu badań krótkoterminowych ( $n = 380$  pacjentów), w którym kwetiapinę podawano w sposób zmienny w zakresie dawek od 400 do 800 mg na dobę. U dzieci i młodzieży stwierdzono występowanie zwiększenia ciśnienia tętniczego oraz – z większą częstością niż u dorosłych – wzmożonego łaknienia, objawów pozapiramidowych i zwiększonego stężenia prolaktyny w surowicy (patrz punkty 4.4 i 4.8).

W odniesieniu do przyrostu masy ciała, przy uwzględnieniu normalnego wzrostu w dłuższej perspektywie, stosowano jako klinicznie istotną zmianę wzrost o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego od wartości początkowej wskaźnika masy ciała (ang. body mass index, BMI); 18,3% pacjentów leczonych kwetiapiną przez co najmniej 26 tygodni spełniło to kryterium.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana. Maksymalne stężenia kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i norkwetiapiny w osoczu występują po około 6 godzinach od zastosowania kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu ( $T_{max}$ ). Maksymalne stężenie molowe czynnego metabolitu kwetiapiny, norkwetiapiny, w stanie stacjonarym wynosi 35% wartości 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 w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu podawanej raz na dobę i takiej samej dawki dobowej kwetiapiny fumaranu (kwetiapina w postaci o natychmiastowym uwalnianiu), podawanej dwa razy na dobę, jest porównywalna, ale maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) jest o

13% mniejsze w stanie stacjonarnym. Porównując kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu do kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu, AUC metabolitu – norkwetiapiny jest mniejsze o 18%.

W badaniu z oceną wpływu pokarmu na biodostępność kwetiapiny stwierdzono, że pokarm bogaty w tłuszcze powodował znaczące statystycznie zwiększenie  $C_{max}$  i AUC kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu, o odpowiednio 50% i 20%. Nie można wykluczyć, że wpływ posiłków wysokotłuszczowych na produkt leczniczy może być większy. W porównaniu do tego, lekki posiłek nie wywierał znaczącego wpływu na  $C_{max}$  lub AUC kwetiapiny. Zaleca się, aby kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przyjmowana była raz na dobę bez pokarmu.

### Dystrybucja

Kwetiapina w około 83% wiąże się z białkami osocza.

### Metabolizm

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, przy czym po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny, związki macierzyste w postaci niezmienionej wydalane są z moczem i kałem w mniej niż 5%.

*Badania in vitro* wykazały, że najważniejszym izoenzymem odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny pośredniczony przez układ enzymatyczny cytochromu P450 jest izoenzym CYP3A4. Norkwetiapina jest tworzona i eliminowana głównie przez izoenzym CYP3A4.

Stwierdzono, że kwetiapina i kilka jej metabolitów (w tym norkwetiapina) są słabymi inhibitorami aktywności izoenzymów 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 ludzkiego cytochromu P450 w warunkach *in vitro*. Hamowanie CYP w warunkach *in vitro* stwierdzano tylko przy stężeniach 5 do 50 razy większych niż stężenia obserwowane przy zakresie dawek od 300 do 800 mg/dobę u ludzi. Na podstawie wspomnianych badań *in vitro* można stwierdzić, iż jest mało prawdopodobne, aby jednoczesne podawanie kwetiapiny z innymi lekami mogło w sposób klinicznie istotny prowadzić do pośredniczonego przez cytochrom P450 hamowania metabolizmu owych innych leków. Z badań na zwierzętach wynika, że kwetiapina może powodować indukcję enzymów należących do układu cytochromu P450. W badaniu nad interakcjami z udziałem pacjentów z psychozami nie stwierdzono jednak zwiększenia aktywności układu cytochromu P450 po podawaniu kwetiapiny.

### Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny wynosi około 7 godzin, a norkwetiapiny – około 12 godzin. Około 73% znakowanego radioaktywnie leku było wydalane w moczu, a 21% w kale, przy czym mniej niż 5% całkowitej radioaktywności pochodziło z niezmienionego leku. Średnia wartość molowa wolnej frakcji kwetiapiny i czynnego metabolitu N-dealkilkwetiapiny w osoczu krwi wynosi <5% ilości wydalanej w moczu.

### Szczególne populacje pacjentów

#### Płeć

Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny u mężczyzn i kobiet nie różnią się.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Średni klirens kwetiapiny u osób w podeszłym wieku jest około 30 do 50% niższy niż u 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 głównie metabolizowana w wątrobie, u osób z zaburzeniami czynności wątroby można się spodziewać zwiększonego stężenia w osoczu. W tej grupie pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

#### Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne zebrano u 9 dzieci w wieku od 10–12 lat oraz u 12 młodych osób, które poddane były stabilnej terapii 400 mg kwetiapiny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu, stosowanej dwa razy na dobę. W stanie stacjonarnym, unormowane zależnie od dawki stężenie w osoczu związku macierzystego, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (10–17 lat) było zbliżone do obserwowanego u pacjentów dorosłych, jednakże  $C_{max}$  u dzieci było na poziomie wyższego końca zakresu obserwowanego u dorosłych. AUC i  $C_{max}$  czynnego metabolitu, N-dealkilokwetiapiny, były większe i wynosiły odpowiednio 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 w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży.

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

W serii badań przeprowadzonych w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* nie stwierdzono cech genotoksyczności kwetiapiny. U zwierząt laboratoryjnych, w przypadku klinicznie istotnego poziomu ekspozycji obserwowano następujące odchylenia, których dotychczas nie potwierdzono w długoterminowych badaniach klinicznych:

U szczurów obserwowano odkładanie się barwnika w tarczycy; u makaków jawajskich – przerost komórek pęcherzykowych tarczycy, zmniejszenie stężenia T3 w osoczu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby krwinek czerwonych; u psów – zmętnienie soczewki i zaćmę. (Zaćma/zmętnienie soczewki – patrz punkt 5.1).

W badaniu toksycznego wpływu na zarodki i płody, stwierdzono wzrost częstości skrzywień w obrębie nadgarstka i kości stępu u płodów królika. Ten efekt występował w przypadku obecności jawnych matczynek skutków, takich jak zmniejszenie przyrostu masy ciała. Efekty te były widoczne przy dawkach stosowanych u matek podobnych lub nieco większych niż u stosowane maksymalne dawki terapeutyczne u ludzi. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi nie jest znane.

W badaniach płodności u szczurów, obserwowano nieznaczne zmniejszenie płodności samców i liczby przypadków ciąży urojonej, przedłużające się okresy międzyrujowe (diestrus), wzrost odstępów pomiędzy stosunkami oraz obniżony odsetek ciąży. Efekty te są związane ze zwiększonym stężeniem prolaktyny i nie mają bezpośredniego znaczenia dla ludzi ze względu na różnice gatunkowe w hormonalnej kontroli rozrodu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

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

Laktoza

Magnezu stearynian

Maltoza krystaliczna

Talk

Otoczka tabletki

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

Trietylu cytrynian

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

**6.3 Okres ważności**

3 lata

**6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pudełko tekturowe zawierające odpowiednią liczbę białych nieprzezroczystych blistrów foliowych z PVC/PCTFE/Aluminium oraz ulotkę informacyjną.

Dostępne wielkości opakowań:

Questax XR, 50 mg: 10, 30, 50, 60, 100 i 180 tabletek

Questax XR, 150 mg: 10, 30, 50, 60, 100 i 180 tabletek

Questax XR, 200 mg: 10, 30, 50, 60, 100 i 180 tabletek

Questax XR, 300 mg: 10, 30, 50, 60, 100 i 180 tabletek

Questax XR, 400 mg: 10, 30, 50, 60, 100 i 180 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

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

neuraxpharm Arzneimittel GmbH

Elisabeth-Selbert-Str. 23

40764 Langenfeld

Niemcy

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

Pozwolenie nr: 24482, 24483, 24484, 24485, 24486

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

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAK-  
TERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

29.06.2021