

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kwetaplex 25 mg tabletki powlekane  
Kwetaplex 100 mg tabletki powlekane  
Kwetaplex 150 mg tabletki powlekane  
Kwetaplex 200 mg tabletki powlekane  
Kwetaplex 300 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana 25 mg zawiera 25 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny).  
Każda tabletki powlekana 100 mg zawiera 100 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny).  
Każda tabletki powlekana 150 mg zawiera 150 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny).  
Każda tabletki powlekana 200 mg zawiera 200 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny).  
Każda tabletki powlekana 300 mg zawiera 300 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna oraz żółcień pomarańczowa (E110).  
Każda tabletki powlekana 25 mg zawiera 7.00 mg laktozy jednowodnej oraz 0.003 mg żółcieni pomarańczowej (E110).

Każda tabletki powlekana 100 mg zawiera 28 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana 150 mg zawiera 42 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana 200 mg zawiera 56 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana 300 mg zawiera 84 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Kwetaplex 25 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane koloru brzoskwiowego o średnicy 5,7 mm.

Kwetaplex 100 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane koloru żółtego o średnicy 9,1 mm z kreską dzielącą po jednej stronie.

Kwetaplex 150 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane koloru bladeżółtego o średnicy 10,45 mm.

Kwetaplex 200 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane koloru białego o średnicy 12,1 mm z kreską dzielącą po jednej stronie.

Kwetaplex 300 mg: podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane koloru białego z kreską dzielącą po jednej stronie.

Tabletki 100 mg, 200 mg i 300 mg można podzielić na połowy.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Kwetaplex jest wskazany:

- w leczeniu schizofrenii;
- w leczeniu choroby dwubiegunowej, w tym:
  - epizodów maniakalnych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej;
  - epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej;

- w celu zapobiegania nawrotom epizodów maniakalnych lub epizodów depresji u pacjentów z chorobą dwubiegunową, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

Kwetaplex można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

### **Dorośli:**

#### **Leczenie schizofrenii**

W leczeniu schizofrenii produkt Kwetaplex powinien być podawany dwa razy dziennie. W leczeniu schizofrenii całkowita dawka dobową w pierwszych czterech dniach leczenia wynosi: 50 mg (Dzień 1), 100 mg (Dzień 2), 200 mg (Dzień 3) i 300 mg (Dzień 4).

Od 4. dnia dawka powinna wynosić od 300 do 450 mg na dobę (dawka zwykle skuteczna). Dawka może być zmieniana w zakresie od 150 do 750 mg na dobę, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta.

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

W leczeniu epizodów maniakalnych w przebiegu choroby dwubiegunowej Kwetaplex powinien być podawany dwa razy dziennie. Całkowita dawka dobową w pierwszych czterech dniach leczenia wynosi 100 mg (Dzień 1), 200 mg (Dzień 2), 300 mg (Dzień 3) i 400 mg (Dzień 4). Następnie dawka może być zwiększana maksymalnie o 200 mg na dobę do dawki dobowej 800 mg w szóstym dniu leczenia. Zależnie od reakcji pacjenta i tolerancji dawka dobową w leczeniu podtrzymującym może wynosić od 200 do 800 mg na dobę. Zwykle dawka skuteczna wynosi od 400 do 800 mg na dobę.

#### **Leczenie ciężkich epizodów depresyjnych związanych z chorobą afektywną dwubiegunową**

Kwetaplex należy podawać raz na dobę przed snem. Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi 50 mg (Dzień 1), 100 mg (Dzień 2), 200 mg (Dzień 3) i 300 mg (Dzień 4). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano dodatkowych korzyści w grupie przyjmującej 600 mg w porównaniu do 300 mg (patrz punkt 5.1). Poszczególne pacjenci mogą odnieść korzyści ze stosowania dawki 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu choroby dwubiegunowej. Badania kliniczne wykazały, że u indywidualnych pacjentów, u których zachodzi obawa o tolerancję produktu leczniczego, można rozważyć zmniejszenie dawki do wartości minimalnej wynoszącej 200 mg.

#### **Zapobieganie nawrotom w chorobie afektywnej dwubiegunowej**

W zapobieganiu nawrotom manii lub depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej u pacjentów, którzy pozytywnie zareagowali na kwetiapinę w ostrym leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, powinno kontynuować się leczenie tą samą dawką. Dawka może być następnie modyfikowana w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji poszczególnego pacjenta, w zakresie od 300 do 800 mg/dobę, w dwóch dawkach podzielonych. Ważne, aby w leczeniu podtrzymującym podawać najniższą skuteczną dawkę.

#### **Pacjenci w podeszłym wieku:**

Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne, kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie podawania. Tempo zwiększania dawki kwetiapiyny może być wolniejsze, a dobową dawką terapeutyczną mniejszą niż u młodszych pacjentów, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji u danego pacjenta. U pacjentów w podeszłym wieku średni klirens kwetiapiyny z osocza był mniejszy o 30% do 50% w porównaniu z młodszymi pacjentami.

Skuteczność i bezpieczeństwo nie zostały ocenione u pacjentów powyżej 65 lat z epizodami depresji w ramach choroby afektywnej dwubiegunowej.

#### **Dzieci i młodzież:**

Kwetaplex nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat, ze względu na brak danych uzasadniających jego stosowanie w tej grupie wiekowej. Dane z badań klinicznych kontrolowanych placebo przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 oraz 5.2.

#### **Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek:**

Nie ma konieczności zmiany dawki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### **Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby:**

Kwetiapina jest w dużym stopniu metabolizowana przez wątrobę. Dlatego produkt leczniczy Kwetaplex powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami wątroby, szczególnie w początkowym okresie podawania. Zaleca się, aby pacjenci z niewydolnością wątroby rozpoczynali leczenie od dawki 25 mg/dobę. Dawkę można zwiększać codziennie o 25 do 50 mg/dobę, aż do osiągnięcia skutecznej dawki terapeutycznej, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji u danego pacjenta.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Kwetaplex wskazany jest w leczeniu kilku chorób, dlatego profil bezpieczeństwa powinien być określony w oparciu o indywidualne rozpoznanie i stosowaną u pacjenta dawkę.

#### **Dzieci i młodzież**

Kwetaplex nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat, ze względu na brak danych uzasadniających stosowanie w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne z zastosowaniem kwetiapiny wykazały, że poza znanym profilem bezpieczeństwa określonym dla dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane u dzieci i młodzieży występowały częściej (zwiększenie apetytu, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa oraz omdlenia) lub mogą mieć inne konsekwencje u dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe, drażliwość), natomiast jedno z nich nie było wcześniej zaobserwowane w badaniach u dorosłych (zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi). U dzieci i młodzieży zaobserwowano także zmiany w wynikach badań czynności tarczycy.

Ponadto nie badano konsekwencji bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kwetaplex w zakresie jego wpływu na wzrost i dojrzewanie przez okres dłuższy niż 26 tygodni. Nie są znane długoterminowe skutki dla rozwoju poznawczego i behawioralnego.

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

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

Depresja w chorobie dwubiegunowej jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samouszkodzeń i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko

to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej klinicznie remisji. Poprawa może nie wystąpić przez kilka pierwszych lub więcej tygodni leczenia i w związku z tym pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że wczesnej fazie poprawy stanu klinicznego pacjenta może być zwiększone ryzyko samobójstw.

Ponadto, lekarz powinien rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych po nagłym przerwaniu leczenia kwetiapiną, ze względu na znane czynniki ryzyka leczonej choroby.

Inne zaburzenia psychiczne, w których zalecana jest kwetiapina, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. 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 znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie 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 kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi w chorobie dwubiegunowej stwierdzono zwiększone ryzyko zachowań samobójczych u młodych pacjentów (poniżej 25 lat), leczonych kwetiapiną w porównaniu z otrzymującymi placebo (odpowiednio 3,0% vs 0%). 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 samoookaleczenia podczas stosowania kwetiapiny z innymi lekami przeciwdepresyjnymi.

#### **Ryzyko zaburzeń metabolicznych:**

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

#### **Objawy pozapiramidowe:**

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo wśród dorosłych pacjentów, stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością objawów pozapiramidowych (ang. *Extrapyramidal Syndrome* EPS) w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych z powodu ciężkich epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej (patrz punkt 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 niemożliwością siedzenia lub stania w miejscu. Objawy te są bardziej prawdopodobne w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których rozwiną się te objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

#### **Dyskinezy późne:**

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

#### **Senność i zawroty głowy:**

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

#### **Niedociśnienie ortostatyczne:**

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

Kwetiapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu, a także w przypadku innych stanów predysponujących do niskiego ciśnienia tętniczego. W przypadku wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego należy rozważyć podawanie mniejszej dawki lub wolniejsze jej zwiększanie, zwłaszcza u pacjentów z pierwotnymi chorobami układu sercowo-naczyniowego.

#### **Zespół bezdechu sennego:**

U pacjentów stosujących kwetiapinę opisywano zespół bezdechu sennego. U pacjentów przyjmujących jednocześnie środki działające przeciwdepresyjnie 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 badaniach klinicznych nie wykazano różnicy w częstości występowania napadów padaczki u pacjentów otrzymujących kwetiapinę i placebo. Brak danych na temat częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów z padaczką w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zalecana jest ostrożność u pacjentów z napadami padaczkowymi w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

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

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

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

W badaniach klinicznych stwierdzano ciężką neutropenię (liczba neutrofilów  $<0,5 \times 10^9/l$ ). Większość przypadków ciężkiej neutropenii miała do miejsca kilka miesięcy od rozpoczęcia leczenia kwetiapiną. Brak było dowodów na zależność występowania neutropenii do przyjmowanej dawki. Niektóre przypadki w okresie po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu zakończyły się zgonem. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka są mała liczba białych krwinek przed rozpoczęciem leczenia oraz wywołana przez leki neutropenia w wywiadzie. Jednakże, w niektórych przypadkach neutropenia wystąpiła u pacjentów bez istniejących wcześniej czynników ryzyka. Należy przerwać leczenie kwetiapiną, jeśli liczba neutrofilów wynosi  $<1,0 \times 10^9/l$ . Należy obserwować pacjenta w celu wykrycia wczesnych objawów infekcji i kontrolować liczbę neutrofilów (aż ich liczba przekroczy  $1,5 \times 10^9/l$ ) (patrz punkt 5.1).

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

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

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

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

#### **Interakcje:**

Patrz także punkt 4.5.

W przypadku stosowania kwetiapiny jednocześnie z lekami silnie indukującymi enzymy wątrobowe, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, może się wyraźnie zmniejszyć stężenie kwetiapiny w osoczu, co mogłoby wpłynąć na skuteczność leczenia kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących lek indukujący enzymy wątrobowe leczenie kwetiapiną można rozpocząć tylko wtedy, gdy lekarz uzna, że korzyści ze stosowania kwetiapiny przewyższają ryzyko odstawienia leku indukującego enzymy wątrobowe. Ważne, aby wszelkie zmiany leczenia lekiem indukującym przeprowadzać stopniowo i, jeśli to konieczne, zastąpić go lekiem nieindukującym (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 jej ryzykiem należy regularnie monitorować pod względem pogorszenia kontroli stężenia glukozy. Należy regularnie sprawdzać masę ciała.

#### **Lipidy:**

W badaniach klinicznych kwetiapiny obserwowano wzrost stężenia triglicerydów, LDL i cholesterolu, oraz spadek cholesterolu HDL (patrz punkt 4.8). Przypadki zmian stężenia lipidów należy traktować zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

### **Wydłużenie odstępu QT:**

W badaniach klinicznych oraz podczas używania kwetiapiny zgodnie z ChPL nie stwierdzono związku z przetrwałym bezwzględny wydłużeniem odstępu QT. W okresie po wprowadzeniu do obrotu, obserwowano wydłużenie odstępu QT podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) oraz w przypadku przedawkowania (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest przepisywana pacjentom z chorobą serca i naczyń lub z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Ostrożność zaleca się również, gdy kwetiapina jest stosowana jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT lub neuroleptykami, szczególnie u osób starszych, u pacjentów z wrodzonym zespołem długiego 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 zaprzestaniu stosowania kwetiapiny opisywano ostre objawy odstawienia, takie jak bezsenność, nudności, ból głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy, drażliwość. Zaleca się stopniowe odstawianie leku, przynajmniej przez okres jednego lub dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

### **Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem:**

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

W randomizowanych badaniach z grupą kontrolną placebo zaobserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka mózgowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów z otępieniem stosujących niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne. Mechanizm tego podwyższonego ryzyka jest nieznany. Nie można wykluczyć podwyższonego ryzyka dla innych leków przeciwpsychotycznych lub w innych populacjach pacjentów. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

W metaanalizie nietypowych leków przeciwpsychotycznych zgłoszono podwyższone ryzyko zgonu w stosunku do placebo u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem. W dwóch 10-tygodniowych badaniach kwetiapiny z grupą kontrolną placebo w tej samej populacji pacjentów (n=710; średni wiek: 83 lata; zakres wiekowy: 56-99 lat) wskaźnik śmiertelności pacjentów leczonych kwetiapiną wynosił 5,5% w porównaniu z 3,2% w grupie placebo. Pacjenci w tych badaniach umierali z różnorodnych przyczyn, które były zgodne ze spodziewanymi 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.

**Zaburzenia połykania:**

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

**Zaparcie stolca i niedrożność jelit:**

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

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

Podczas leczenia lekami przeciwpsychotycznymi zgłaszano przypadki występowania zakrzepów z zatorami w układzie żylnym (VTE). Ze względu na to, że u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami w układzie żylnym, wszystkie możliwe czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami należy rozpoznać przed i w trakcie leczenia kwetiapiną oraz podjąć odpowiednie działania zapobiegawcze.

**Zapalenie trzustki:**

Podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zapalenia trzustki. W zgłoszeniach po wprowadzeniu do obrotu u wielu pacjentów występowały czynniki ryzyka, mające stwierdzony związek z zapaleniem trzustki, takie jak: podwyższony poziom triglicerydów (patrz punkt 4.4), kamienie żółciowe czy spożywanie alkoholu.

**Dodatkowe informacje:**

Dane dotyczące kwetiapiny stosowanej w skojarzeniu z walproinianem sodu lub litem w umiarkowanych lub ciężkich epizodach manii są ograniczone; niemniej jednak stwierdzono, że leczenie skojarzone było dobrze tolerowane (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dane wykazały działanie addycyjne w tygodniu 3.

**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.

**Substancje pomocnicze:**

Kwetaplex zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

Kwetaplex 25 mg zawiera żółcień pomarańczową (E 110). Lek może powodować reakcje alergiczne.

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

W związku z oddziaływaniem kwetiapiny głównie na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny w połączeniu z innymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy, jak również z alkoholem.

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



Głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest cytochrom P450 (CYP) 3A4. W badaniu interakcji u zdrowych ochotników jednoczesne podawanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem, będącym inhibitorem CYP3A4, powodowało 5- do 8-krotnego zwiększenie wartości pola pod krzywą (AUC) dla kwetiapiny. Na tej podstawie jednoczesne stosowanie kwetiapiny z inhibitorami CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się również spożywania soku grejpfrutowego podczas terapii kwetiapiną.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dawek wielokrotnych, prowadzonych w celu ustalenia farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed i podczas leczenia karbamazepiną (lek indukujący enzymy wątrobowe), jednoczesne podawanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Powodowało to zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej na kwetiapinę (mierzonej jako AUC) do średnio 13% wartości występujących po podaniu samej kwetiapiny; u niektórych pacjentów obserwowano jeszcze silniejszy efekt. W wyniku tej interakcji może wystąpić zmniejszenie stężenia kwetiapiny w osoczu, co może wpłynąć na skuteczność leczenia kwetiapiną. Równoległe stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (innego leku indukującego enzymy mikrosomalne) powodowało znaczne zwiększenie klirensu kwetiapiny (o około 450%). U pacjentów otrzymujących lek indukujący enzymy wątrobowe leczenie kwetiapiną można rozpocząć tylko, jeśli lekarz uzna, że korzyści ze stosowania kwetiapiny przewyższają ryzyko odstawienia leku indukującego enzymy wątrobowe. Ważne, aby wszelkie zmiany leczenia lekiem indukującym przeprowadzać stopniowo i, jeśli to konieczne, zastąpić go lekiem nieindukującym (np. walproinianem sodu) (patrz również punkt 4.4).

Parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się znacząco podczas jednoczesnego stosowania z lekami przeciwdepresyjnymi: imipraminą (znany inhibitor CYP 2D6) lub fluoksetyną (znany inhibitor CYP 3A4 i CYP 2D6).

Jednoczesne stosowanie leków przeciwpsychotycznych rysperydonu lub haloperydolu nie wpływało istotnie na farmakokinetykę kwetiapiny. Równoległe stosowanie kwetiapiny i tiorydazyny powodowało zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%.

Równoległe stosowanie kwetiapiny z cymetydyną nie wpływało na farmakokinetykę kwetiapiny.

Równoległe stosowanie kwetiapiny z litem nie wpływało na farmakokinetykę litu.

Podczas 6-tygodniowego, randomizowanego badania klinicznego porównującego stosowanie leczenia skojarzonego: kwetiapina z litem versus kwetiapina z placebo u dorosłych pacjentów z ciężką manią, wykazano częstsze występowanie objawów pozapiramidowych (zwłaszcza drżenia), senności, przyrostu masy ciała w grupie stosującej kwetiapinę z litem niż w grupie stosującej kwetiapinę w połączeniu z placebo (patrz punkt 5.1).

Parametry farmakokinetyczne walproinianu sodu i kwetiapiny nie zmieniały się w klinicznie istotnym stopniu, gdy stosowano je jednocześnie. Retrospektywne badanie u dzieci i młodzieży leczonych walproinianem sodu, kwetiapiną bądź oboma lekami, wykazało częstsze występowanie leukopenii i neutropenii w grupie stosującej leczenie skojarzone niż w grupach leczonych monoterapią.

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji z powszechnie stosowanymi lekami sercowo-naczyniowymi.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z lekami, o których wiadomo, że powodują zaburzenie równowagi elektrolitowej lub wydłużenie odstępu QT.

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

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

## Ciąża

### *Pierwszy trymestr*

W umiarkowanej liczbie opublikowanych danych dotyczących ciąż po ekspozycji (wyniki dotyczą od 300 do 1000 ciąż), włącznie z indywidualnymi raportami i badaniami obserwacyjnymi nie ustalono wzrostu ryzyka wad rozwojowych w wyniku leczenia kwetiapiną. Jednak, na podstawie 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. Odnotowano doniesienia o nadmiernym pobudzeniu, nadciśnieniu, niedociśnieniu tętniczym, drżeniu, senności, zaburzeniach oddechowych lub zaburzeniach karmienia. W konsekwencji 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 karmienie 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. Działania związane z podwyższonym stężeniem prolaktyny zaobserwowano u szczurów, jednak dane te nie mają bezpośredniego znaczenia dla ludzi (patrz punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”).

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

Ze względu na działanie kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy, lek może utrudniać wykonywanie czynności wymagających czujności i koncentracji. Z tego względu pacjentom należy poradzić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn do chwili określenia ich podatności osobniczej na produkt leczniczy.

## **4.8 Działania niepożądane**

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia kwetiapiną to: senność, zawroty głowy, ból głowy, suchość błon śluzowych jamy ustnej, objawy odstawienia, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi i cholesterolu całkowitego (głównie cholesterolu LDL), obniżenie stężenia cholesterolu HDL, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie stężenia hemoglobiny oraz objawy pozapiramidowe.

Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem kwetiapiną przedstawiono poniżej zgodnie z formatem zalecanym przez Radę Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych (Grupa Robocza CIOMS III; 1995).

### Tabela 1. Działania niepożądane związane z leczeniem kwetiapiną

Częstości występowania działań niepożądanych zostały sklasyfikowane następująco: 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 ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny <sup>22</sup>
<i>Często:</i>	Leukopenia <sup>1, 28</sup> Zmniejszona liczba neutrofilów Zwiększona liczba eozynofili <sup>27</sup>
<i>Niezbyt często:</i>	Neutropenia <sup>1</sup> Małopłytkowość Niedokrwistość Zmniejszona liczba płytek <sup>13</sup>
<i>Rzadko:</i>	Agranulocytoza <sup>26</sup>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
<i>Niezbyt często:</i>	Nadwrażliwość (włączając reakcje alergiczne skóry)
<i>Bardzo rzadko:</i>	Reakcja anafilaktyczna <sup>5</sup>
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
<i>Często:</i>	Hiperprolaktynemia <sup>15</sup> Zmniejszenie stężenia całkowitego T <sub>4</sub> <sup>24</sup> Zmniejszenie stężenia wolnego T <sub>4</sub> <sup>24</sup> Zmniejszenie stężenia całkowitego T <sub>3</sub> <sup>24</sup> Zwiększenie stężenia TSH <sup>24</sup>
<i>Niezbyt często:</i>	Zmniejszenie stężenia wolnego T <sub>3</sub> <sup>24</sup> Niedoczynność tarczycy <sup>21</sup>
<i>Bardzo rzadko:</i>	Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Podwyższone stężenie triglicerydów w surowicy <sup>10, 30</sup> Zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL) <sup>11, 30</sup> Zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL <sup>17, 30</sup> Przyrost masy ciała <sup>8, 30</sup>
<i>Często:</i>	Zwiększenie apetytu, zwiększenie stężenia glukozy we krwi aż do stężenia hiperglikemicznego <sup>6, 30</sup>
<i>Niezbyt często:</i>	Hiponatremia <sup>19</sup> Cukrzyca <sup>1, 5</sup> Zaostrzenie istniejącej cukrzycy
<i>Rzadko:</i>	Zespół metaboliczny <sup>29</sup>
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
<i>Często:</i>	Nieprzyjemne sny i koszmary senne Wyobrażenia i zachowania samobójcze <sup>20</sup>
<i>Rzadko:</i>	Lunatyzm i związane z tym reakcje, takie jak mówienie przez sen i zaburzenia jedzenia związane ze snem

<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Zawroty głowy <sup>4,16</sup> Senność <sup>2,16</sup> Ból głowy Objawy pozapiramidowe <sup>1,21</sup>
<i>Często:</i>	Dyzartria
<i>Niezbyt często:</i>	Napady padaczkowe <sup>1</sup> Zespół niespokojnych nóg Dyskinezy późne <sup>1,5</sup> Omdlenia <sup>4,16</sup>
<b>Zaburzenia oka</b>	
<i>Często:</i>	Niewyraźne widzenie
<b>Zaburzenia serca</b>	
<i>Często:</i>	Tachykardia <sup>4</sup> Palpitacje <sup>23</sup>
<i>Niezbyt często:</i>	Wydłużenie odstępu QT <sup>1,12,18</sup> Bradykardia <sup>32</sup>
<i>Częstość nieznana</i>	Kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego
<b>Zaburzenia naczyń</b>	
<i>Często:</i>	Ortostatyczne spadki ciśnienia <sup>4,16</sup>
<i>Rzadko:</i>	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa <sup>1</sup>
<i>Częstość nieznana</i>	Udar <sup>33</sup>
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
<i>Często:</i>	Duszność <sup>23</sup>
<i>Niezbyt często:</i>	Nieżyt nosa
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Suchość błon śluzowych jamy ustnej
<i>Często:</i>	Zaparcia Niestrawność Wymioty <sup>25</sup>
<i>Niezbyt często:</i>	Dysfagia <sup>7</sup>
<i>Rzadko:</i>	Zapalenie trzustki <sup>1</sup> , niedrożność jelit
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
<i>Często:</i>	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) <sup>3</sup> Podwyższone stężenia gamma-GT <sup>3</sup>
<i>Niezbyt często:</i>	Zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej (AspAT) <sup>3</sup>
<i>Rzadko:</i>	Żółtaczka <sup>5</sup> Zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	

<i>Bardzo rzadko:</i>	Obrzęk naczynioruchowy <sup>5</sup> Zespół Stevensa-Johnsona <sup>5</sup>
<i>Częstość nieznana:</i>	Toksyczna martwica naskórka Rumień wielopostaciowy Wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) Zapalenie naczyń krwionośnych skóry
<b><i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i></b>	
<i>Bardzo rzadko:</i>	Rabdomioliza
<b><i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i></b>	
<i>Niezbyt często:</i>	Zatrzymanie moczu
<b><i>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</i></b>	
<i>Częstość nieznana:</i>	Zespół odstawienny u noworodków <sup>31</sup>
<b><i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i></b>	
<i>Niezbyt często:</i>	Zaburzenia seksualne
<i>Rzadko:</i>	Priapizm Mlektok Obrzęk piersi Zaburzenia miesiączkowania
<b><i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i></b>	
<i>Bardzo często:</i>	Zespół odstawienia (stosowania) leku <sup>1,9</sup>
<i>Często:</i>	Łagodne osłabienie Obrzęki obwodowe Drażliwość Gorączka
<i>Rzadko:</i>	Złośliwy zespół neuroleptyczny <sup>1</sup> Hipotermia
<b><i>Badania diagnostyczne</i></b>	
<i>Rzadko:</i>	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 zwykle ustępuje podczas dalszego podawania kwetiapiny.
- (3) Obserwowano bezobjawowe zwiększenie (od wartości prawidłowej do >3X ULN w dowolnym czasie) aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT) lub gamma-GT u niektórych pacjentów otrzymujących kwetiapinę. Objawy te zwykle ustępowały w trakcie dalszego leczenia kwetiapiną.
- (4) Kwetiapina, podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne blokujące receptory  $\alpha_1$ , może powodować ortostatyczny spadek ciśnienia połączony z zawrotami głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów omdlenie, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki leku (patrz punkt 4.4).
- (5) Częstość tych reakcji niepożądanych obliczono w oparciu o dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu.
- (6) Poziom glukozy na czczo  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7,0$  mmol/L) oraz po posiłku  $\geq 200$  mg/dL ( $\geq 11,1$  mmol/L), przynajmniej w jednokrotnym pomiarze.
- (7) Wzrost częstości występowania dysfagii po zastosowaniu kwetiapiny względem placebo. obserwowano jedynie w badaniach klinicznych dotyczących depresji dwubiegunowej.

- (8) W oparciu o wzrost masy ciała o >7% w stosunku do wartości wyjściowej. Występuje u dorosłych pacjentów głównie w pierwszych tygodniach leczenia pacjentów dorosłych.
- (9) W krótkoterminowych badaniach klinicznych, z kontrolą placebo, z zastosowaniem monoterapii, oceniających objawy przerwania leczenia, najczęściej obserwowanymi objawami odstawienia były: bezsenność, nudności, ból głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość występowania tych reakcji znacząco się zmniejszała po upływie 1 tygodnia od odstawienia leku.
- (10) Triglicerydy  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (pacjenci w wieku  $\geq 8$  lat) lub  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (pacjenci w wieku <18 lat) co najmniej w jednym badaniu.
- (11) Cholesterol  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (pacjenci w wieku  $\geq 18$  lat) lub  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (pacjenci w wieku <18 lat) co najmniej w jednym badaniu. Bardzo często obserwowano wzrost stężenia cholesterolu LDL wynoszący  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l). Średnia zmiana u pacjentów, u których występował ten wzrost wynosiła 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).
- (12) Patrz poniższy tekst.
- (13) Płytki krwi  $\leq 100 \times 10^9/l$  co najmniej w jednym badaniu.
- (14) W oparciu o zgłaszane w ramach badań klinicznych zdarzenia niepożądane, obejmujące wzrost stężenia fosfokinazy kreatyniny we krwi niezwiązany z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.
- (15) Stężenie prolaktyny (pacjenci w wieku >18 lat): >20  $\mu\text{g/l}$  (>869,56 pmol/l) mężczyźni; >30  $\mu\text{g/l}$  (>1304,34 pmol/l) kobiety, w dowolnym czasie.
- (16) Może powodować upadki.
- (17) Cholesterol HDL: <40 mg/dl (1,025 mmol/l) mężczyźni; <50 mg/dl (1,282 mmol/l) kobiety, w dowolnym czasie.
- (18) Częstość występowania u pacjentów, u których stwierdzono wydłużenie odstępu QTc z <450 ms na  $\geq 450$  ms, przy wzroście  $\geq 30$  ms. W badaniach z kontrolą placebo z zastosowaniem kwetiapiny średnia zmiana i częstość występowania u pacjentów, u których następowało istotne klinicznie wydłużenie odstępu QTc były zbliżone dla kwetiapiny i placebo.
- (19) Co najmniej jeden epizod zmiany stężenia w zakresie od >132 mmol/L do  $\leq 132$  mmol/L
- (20) Podczas terapii kwetiapiną XR 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) Te działania niepożądane często występowały w odniesieniu do tachykardii, zawrotów głowy, niedociśnienia ortostatycznego, i / lub chorób serca / układu oddechowego.
- (24) Na podstawie zmian z początkowych prawidłowych wartości na potencjalnie istotne kliniczne wartości w dowolnym czasie w trakcie trwania każdego z badań. Zmiany stężenia całkowitego T<sub>4</sub>, wolnego T<sub>4</sub>, całkowitego T<sub>3</sub> i wolnego T<sub>3</sub> są określone jako <0.8 x LLN (pmol/L) i zmiana dla TSH wynosi >5 mIU/L w dowolnym czasie.
- (25) Na podstawie zwiększonej częstości wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  roku życia).
- (26) Zmiana dotycząca neutrofilów przed terapią od  $\geq 1.5 \times 10^9/L$  do  $< 0.5 \times 10^9/L$  w dowolnym czasie trwania terapii u pacjentów z ciężką neutropenią ( $< 0.5 \times 10^9/L$ ) i zakażeniem podczas wszystkich badań klinicznych (patrz punkt 4.4).
- (27) Na podstawie zmian z początkowych prawidłowych wartości na potencjalnie istotne kliniczne wartości w dowolnym czasie w trakcie trwania każdego z badań. Zmiana eozynofili wynosi  $> 1 \times 10^9$  komórek/L w dowolnym czasie.
- (28) Na podstawie zmian z początkowych prawidłowych wartości na potencjalnie istotne kliniczne wartości w dowolnym czasie w trakcie trwania każdego z badań. Zmiana wartości WBC wynosi  $\leq 3 \times 10^9$  komórek/L w dowolnym czasie.
- (29) Na podstawie zgłaszanych działań niepożądanych dotyczących zespołu metabolicznego z wszystkich badań klinicznych dotyczących kwetiapiny.
- (30) U niektórych pacjentów, pogorszenie więcej niż jednego czynnika metabolicznego związanego z masą ciała, ilością glukozy we krwi i lipidów były obserwowane w trakcie badania klinicznego (patrz punkt 4.4).

- (31) Patrz punkt 4.6.
- (32) Może wystąpić na początku lub niedługo po rozpoczęciu leczenia i być związana z wystąpieniem niedociśnienia i (lub) omdleniem. Częstość określono na podstawie zgłoszeń działań niepożądanych obejmujących bradykardię i zdarzenia powiązane we wszystkich badaniach klinicznych z kwetiapiną.
- (33) Na podstawie jednego retrospektywnego, nierandomizowanego badania obserwacyjnego

Podczas stosowania neuroleptyków zgłoszono przypadki wydłużenia dostępu QT, arytmii komorowej, nagłego niewyjaśnionego zgonu, zatrzymania akcji serca i zaburzeń typu *torsade de pointes*, które uznaje się za działania związane z całą klasą 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

Powyżej opisane działania niepożądane występujące u osób dorosłych mogą również wystąpić u dzieci i młodzieży. Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane, które częściej występują u dzieci i młodzieży (10-17 lat) niż u osób dorosłych lub, które nie zostały rozpoznane u dorosłych.

Częstość występowania działań niepożądanych została uszeregowana następująco: 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

**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.**

<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Zwiększenie stężenia prolaktyny <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Zwiększone łaknienie
<b>Zaburzenia układu nerwowego:</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Objawy pozapiramidowe <sup>3,4</sup>
<i>Często:</i>	Omdlenia
<b>Zaburzenia układu naczyniowego</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Zwiększone ciśnienie krwi <sup>2</sup>
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
<i>Często:</i>	Zapalenie błony śluzowej nosa
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Wymioty
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</b>	
<i>Często:</i>	Drażliwość <sup>3</sup>

- (1) Stężenie prolaktyny (pacjenci w wieku  $< 18$  lat):  $> 20$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 869,56$   $\text{pmol/l}$ ) mężczyźni;  $> 26$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 1130,428$   $\text{pmol/l}$ ) kobiety w dowolnym czasie. U mniej niż 1% pacjentów odnotowano wzrost stężenia prolaktyny  $> 100$   $\mu\text{g/l}$ .
- (2) W oparciu o zmiany powyżej progów istotności klinicznej (ustalone na podstawie kryteriów National Institutes of Health (Narodowych Instytutów Zdrowia) albo wzrostu ciśnienia skurczowego o  $> 20$

- mmHg lub ciśnienia rozkurczowego >10 mmHg w dowolnym pomiarze w dwóch krótkoterminowych (3–6 tygodni) badaniach z kontrolą placebo u dzieci i młodzieży.
- (3) Uwaga: Częstość występowania jest zbliżona do obserwowanej u dorosłych, ale drażliwość u dzieci i młodzieży może mieć inne implikacje kliniczne niż u osób dorosłych.
- (4) Patrz punkt 5.1

#### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49-21-301

fax: +48 22 49-21-309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### Objawy

Odnotowywane 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 Niedociśnienie ortostatyczne).

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

Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko kwetiapienie. W razie ciężkiego zatrucia, należy uwzględnić możliwość zażycia kilku leków. Zaleca się stosowanie procedur intensywnej opieki medycznej, obejmujących uzyskanie i utrzymanie drożnych dróg oddechowych w celu zapewnienia właściwego utlenowania i wentylacji oraz monitorowanie i wspieranie układu krążenia.

W oparciu o dane z piśmiennictwa pacjenci z objawami majaczenia, pobudzeniem i typowym zespołem antycholinergicznym mogą zostać poddani leczeniu z zastosowaniem fizostygminy w dawce 1–2 mg (przy ciągłym monitorowaniu EKG). Nie zaleca się tego jako typowy sposób leczenia ze względu na negatywny wpływ fizostygminy na przewodnictwo sercowe. Fizostygminę można użyć jedynie wtedy, gdy nie stwierdzono żadnych odchyłeń w EKG. Nie należy stosować fizostygminy w przypadku wystąpienia arytmii, bloku serca dowolnego stopnia lub poszerzenia zespołu QRS.

Zapobieganie wchłanianiu w przypadku przedawkowania nie zostało przebadane, w ciężkich zatruciach jednak wskazane może być płukanie żołądka przeprowadzone, w miarę możliwości, w ciągu godziny od przyjęcia produktu. Należy rozważyć podanie węgla aktywnego.

Po przedawkowaniu kwetiapiny, odporne na leczenie niedociśnienie tętnicze należy leczyć odpowiednimi środkami, takimi jak płyny dożylnie i (lub) leki sympatykomimetyczne. Należy jednak unikać wówczas podawania adrenaliny i dopaminy, ponieważ beta-stymulacja może nasilić niedociśnienie tętnicze poprzez blokadę receptorów alfa-adrenergicznych.

Dopóki pacjent nie powróci do zdrowia należy prowadzić ścisłą kontrolę lekarską oraz monitorowanie.



## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne. Diazepiny, oksazepiny, tiazepiny Kod ATC: N05A H04

#### ***Mechanizm działania:***

Kwetiapina jest nietypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej aktywny metabolit występujący w osoczu ludzkim, norkwetiapina, działają na wiele receptorów neuroprzekazników. 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 właśnie to połączenie antagonizmu receptorowego z większą selektywnością wobec 5HT<sub>2</sub> względem receptorów D<sub>2</sub> odpowiada za kliniczne właściwości przeciwpsychotyczne i za niewielkie pozapiramidowe działania niepożądane kwetiapiny w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują znaczącego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, ale odznaczają się wysokim powinowactwem do receptorów histaminowych i  $\alpha$ 1-adrenergicznych oraz mniejszym powinowactwem do receptorów  $\alpha$ 2-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> wywołwane przez norkwetiapinę mogą dodatkowo przyczynić się do terapeutycznego efektu kwetiapiny jako środka przeciwdepresyjnego.

#### ***Efekty farmakodynamiczne:***

Kwetiapina wykazuje aktywność w testach aktywności przeciwpsychotycznej, takich jak test odruchu warunkowego unikania. Blokuje również działanie agonistów dopaminowych (mierzone w testach behawioralnych lub elektrofizjologicznych) i podnosi stężenie metabolitów dopaminy — wskaźnika neurochemicznego blokady receptora D<sub>2</sub>.

W badaniach przedklinicznych pozapiramidowych działań niepożądanych kwetiapina różni się od standardowych leków przeciwpsychotycznych i wykazuje nietypowy profil. Kwetiapina stosowana przewlekłe nie wywołuje nadwrażliwości receptora dopaminowego D<sub>2</sub>. Wykazuje jedynie słabe działanie kateptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D<sub>2</sub>. Podawana przewlekłe kwetiapina charakteryzuje się wybiórczym działaniem w układzie limbicznym, wytwarzając blokadę depolaryzacyjną w neuronach układu mezolimbicznego, ale nie w neuronach zawierających dopaminę układu nigrostriatalnego. Kwetiapina podawana doraźnie lub przewlekłe w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małp kapucynek uwrażliwionych na działanie haloperydolu lub uprzednio nieleczonych (patrz punkt 4.8).

#### ***Skuteczność kliniczna:***

Schizofrenia

Wyniki trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią z użyciem różnych dawek kwetiapiny nie wykazały różnic między grupami otrzymującymi kwetiapinę i placebo pod względem częstości wywoływania pozapiramidowych działań niepożądanych ani jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznych. W badaniu z grupą kontrolną placebo, oceniającym stałe dawki kwetiapiny z zakresu 75 do 750 mg/dobę, nie stwierdzono dowodów nasilenia pozapiramidowych działań niepożądanych ani potrzeby jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznych.

Nie sprawdzono w zaślepionych badaniach klinicznych długoterminowej skuteczności kwetiapiny w zapobieganiu nawrotom schizofrenii. W badaniach otwartych u chorych na schizofrenię kwetiapina była skuteczna w utrzymaniu poprawy klinicznej podczas przedłużonego stosowania u pacjentów, którzy odpowiedzieli na wstępne leczenie, co sugeruje jakąś skuteczność leczenia długoterminowego.

### Choroba afektywna dwubiegunowa

W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo, oceniających kwetiapinę w dawkach do 800 mg/dobę w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii (dwa badania oceniające monoterapię i dwa oceniające leczenie skojarzone z litem lub diwalproeksem), nie stwierdzono różnic między grupami otrzymującymi kwetiapinę i placebo pod względem częstości wywoływania pozapiramidowych działań niepożądanych ani potrzeby jednoczesnego stosowania leków antycholinergiczych.

W leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów manii kwetiapina wykazywała większą skuteczność niż placebo pod względem ograniczania objawów manii po 3 i 12 tygodniach w dwóch badaniach monoterapii. Brak danych z długofalowych badań wykazujących skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu dalszym epizodom manii lub depresji. Dane dotyczące kwetiapiny stosowanej w skojarzeniu z diwalproeksem lub litem w umiarkowanych lub ciężkich epizodach manii po 3 i 6 tygodniach są ograniczone, niemniej jednak stwierdzono, że leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Wykazano działanie addycyjne w tygodniu 3. Drugie badanie nie wykazało działania addycyjnego w tygodniu 6. Brak danych z leczenia skojarzonego dłuższego niż 6 tygodni. U pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie, mediana dawki kwetiapiny w ostatnim tygodniu wynosiła około 600 mg/dobę, a około 85% z nich otrzymywało dawkę z zakresu 400 do 800 mg/dobę.

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

Podczas przedłużonej obserwacji w dwóch z powyższych badań wykazano, że długotrwałe leczenie pacjentów dawką 300 mg i 600 mg, w porównaniu do placebo, było skuteczne w odniesieniu do objawów depresji, ale nie w odniesieniu do objawów maniakalnych.

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przeciwdziałania nawrotom zmienionego nastroju stosowano kwetiapinę w połączeniu z lekami stabilizującymi nastrój u pacjentów z epizodem manii, depresji lub mieszanym, połączenie kwetiapiny i leku stabilizującego nastrój wykazało większą skuteczność w porównaniu ze stosowaniem samego leku stabilizującego pod względem wydłużenia czasu do nawrotu zmienionego nastroju (maniakalnego, depresyjnego lub mieszanego). Kwetiapinę podawano w dawce od 400 mg do 800 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych, w leczeniu skojarzonym z solami litu lub kwasem walproinowym.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu porównującym zastosowanie litu z kwetiapiną do użycia kwetiapiny z placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim epizodem manii wykazano, że średnia poprawa w skali oceny objawów klinicznych YMRS (ang. Young Mania Rating Scale) między grupą otrzymującą lit a grupą otrzymującą placebo wynosiła 2.8 punktu, a różnica w odsetku pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź (określona jako 50% poprawę w YMRS od wartości wyjściowej) wyniosła 11% (odpowiednio: 79% w grupie przyjmującej lit z kwetiapiną i 68% w grupie przyjmującej placebo z kwetiapiną).

W jednym długoterminowym (leczenie do 2 lat) badaniu, w którym oceniano zapobieganie nawrotom u pacjentów z epizodami manii, depresji lub epizodami mieszanymi kwetiapina wykazywała przewagę nad placebo pod względem wydłużenia czasu do wystąpienia dowolnego epizodu zaburzenia nastroju (manii, depresji lub mieszanego) u pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi typu I. Liczba pacjentów z epizodami zaburzeń nastroju wyniosła odpowiednio 91 osób (22,5%) w grupie przyjmującej kwetiapinę, 208 osób (51,5%) w grupie przyjmującej placebo i 95 osób (26,1%) w grupie leczonej preparatami litu. U pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie kwetiapiną, porównanie kontynuacji leczenia kwetiapiną z wynikami po zmianie leku na preparaty litu wykazało, że zmiana ta nie wydaje się wpływać na wydłużenie czasu do nawrotu epizodu zaburzeń nastroju.

Badania kliniczne wykazały, że kwetiapina jest skuteczna w leczeniu schizofrenii i manii przy dawkowaniu dwa razy na dobę, chociaż jej okres półtrwania działania farmakokinetycznego wynosi około 7 godzin. Wniosek ten wspierają również dane z badań z użyciem emisyjnej tomografii pozytonowej (PET), które wykazały obecność połączeń z receptorami 5HT<sub>2</sub> i D<sub>2</sub> do 12 godzin po podaniu kwetiapiny. Nie oceniano bezpieczeństwa ani skuteczności dawek powyżej 800 mg/dobę.

#### ***Bezpieczeństwo kliniczne:***

W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych była podobna jak w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% w przypadku kwetiapiny i 8,0% w przypadku placebo; epizody manii w chorobie dwubiegunowej: 11,2% w przypadku kwetiapiny i 11,4% w przypadku placebo). W krótkotrwałych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzanych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi i epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej objawy pozapiramidowe stwierdzano częściej u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do 3,8% w grupie z placebo. W krótkotrwałych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% dla kwetiapiny i 3,2% dla placebo.

W krótkotrwałym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo dotyczącym monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 2,3% w grupie z placebo. W przypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej, jak i ciężkich zaburzeń depresyjnych, częstość pojedynczych zdarzeń 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, kontrolowanych placebo badaniach (trwających od 3 do 8 tygodni) z ustalonymi dawkami (50 mg/dobę do 800 mg/dobę) zaobserwowano średnie zwiększenie masy ciała u pacjentów leczonych kwetiapiną w zakresie od 0,8 kg dla dawki dobowej 50 mg do 1,4 kg dla dawki dobowej 600 mg (z mniejszym wzrostem dla dawki dobowej 800 mg), w porównaniu z 0,2 kg u pacjentów 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% dla pacjentów leczonych placebo.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu porównującym zastosowanie litu z kwetiapiną do użycia kwetiapiny z placebo u dorosłych pacjentów z ciężkim epizodem manii wykazano więcej działań niepożądanych po stosowaniu litu z kwetiapiną (63% versus 48% w grupie stosującej kwetiapinę z placebo). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania wykazały większą częstość objawów pozapiramidowych w grupie pacjentów stosujących połączenie kwetiapiny z litem (zgłoszonych u 16,8% pacjentów) niż u pacjentów stosujących kwetiapinę w połączeniu z placebo (6,6%). Najczęściej zgłaszanym objawem było drżenie zgłaszane u 15,6% pacjentów stosujących kwetiapinę z litem i u 4,9% pacjentów stosujących kwetiapinę w połączeniu z placebo. Częstość występowania senności była większa w grupie pacjentów stosujących kwetiapinę w połączeniu z litem (12,7%) niż w grupie pacjentów stosujących kwetiapinę z placebo (5,5%). Ponadto, większy odsetek pacjentów stosujących terapię skojarzoną kwetiapiny z litem (8,0%) uzyskał pod koniec leczenia przyrost masy ciała ( $\geq 7\%$  niż w grupie pacjentów przyjmujących kwetiapinę z 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 losowego przydzielenia do grupy stosującej kwetiapinę lub 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 kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychiatrycznymi w przebiegu chorób otępiennych, częstość działań niepożądanych mózgowo-naczyniowych na 100 pacjentolat nie była większa w grupie stosującej kwetiapinę niż w grupie placebo.

W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby neutrofilów na poziomie  $< 1,5 \times 10^9/l$  wynosiła 1,9% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę i 1,3% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość zmiany w granicach  $> 0,5$  do  $< 1,0 \times 10^9/l$  była taka sama (0,2%) u pacjentów leczonych kwetiapiną i u osób otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z aktywnym komparatorem) u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby neutrofilów na poziomie  $< 1,5 \times 10^9/l$  wynosiła 2,9%, a na poziomie  $< 0,5 \times 10^9/l$  wynosiła 0,21% u pacjentów leczonych kwetiapiną.

Podczas leczenia kwetiapiną występowało zależne od dawki zmniejszenie stężenia hormonu tarczycy. Częstość zmian stężenia TSH wynosiła 3,2 % dla kwetiapiny i 2,7 % dla placebo. Znaczące pod względem klinicznym zmiany stężenia  $T_3$  lub  $T_4$  i TSH w tych badaniach były rzadkie, a obserwowane zmiany stężenia hormonów tarczycy nie powodowały objawowej niedoczynności tarczycy. Redukcja całkowitej i wolnej  $T_4$  była największa w pierwszych sześciu tygodniach stosowania kwetiapiny; podczas długoterminowego leczenia nie zaobserwowano dalszego spadku tych wartości. W około 2/3 wszystkich przypadków przerwanie stosowania kwetiapiny miało związek z ustąpieniem skutków działania na stężenie całkowitej i wolnej  $T_4$ , niezależnie od czasu trwania leczenia.

#### *Zaćma / zmętnienie soczewki*

W badaniach klinicznych porównujących możliwość wywoływania zaćmy przez kwetiapinę (200–800 mg/dobę) i rysperydon (2–8 mg) u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniami schizofrennymi, odsetek chorych z większym stopniem zmętnienia soczewek nie był wyższy w grupie leczonej kwetiapiną (4%) niż w grupie otrzymującej rysperydon (10%); pacjenci otrzymywali badane leki przez okres co najmniej 21 miesięcy.

## **Dzieci i młodzież**

### ***Skuteczność kliniczna:***

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny sprawdzano w 3-tygodniowym badaniu z kontrolą placebo dotyczącym leczenia manii (n= 284 pacjentów z USA, w wieku 10-17 lat). U około 45% populacji pacjentów zdiagnozowano także ADHD. Przeprowadzono również 6-tygodniowe badanie z kontrolą placebo dotyczące leczenia schizofrenii (n = 222 pacjentów, w wieku 13-17 lat). W obydwu badaniach wykluczono pacjentów ze stwierdzonym brakiem reakcji na kwetiapinę. Leczenie kwetiapiną rozpoczęto od dawki 50 mg/dobę, którą w drugim dniu zwiększono do 100 mg/dobę; następnie dawkę stopniowo zwiększano do dawki docelowej (mania 400–600 mg/dobę; schizofrenia 400–800 mg/dobę) poprzez dodanie 100 mg/dobę, w dwóch lub trzech dawkach.

W badaniu dotyczącym manii różnica w zmianie średniej najmniejszych kwadratów (LSM) dla ogólnego wyniku w skali YMRS (substancja aktywna minus placebo) w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła –5,21 dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę i –6,56 dla kwetiapiny w dawce 600 mg/dobę. Wskaźnik odpowiedzi (poprawa w skali YMRS  $\geq 50\%$ ) wyniósł 64% dla grupy leczonej kwetiapiną w dawce 400 mg/dobę, 58% dla grupy leczonej kwetiapiną w dawce 600 mg/dobę i 37% w grupie przyjmującej placebo.

W badaniu dotyczącym schizofrenii różnica w zmianie średniej najmniejszych kwadratów (LSM) dla ogólnego wyniku w skali PANSS (substancja aktywna minus placebo) w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła –8,16 dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę i –9,29 dla kwetiapiny w dawce 800 mg/dobę. Pod względem odsetka pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną

jako  $\geq 30\%$  redukcja ogólnego wyniku w skali PANSS w stosunku do wartości wyjściowej, nie wykazano przewagi kwetiapiny ani w małej dawce (400 mg/dobę), ani w dużej dawce (800 mg/dobę) nad placebo. Zarówno w przypadku manii, jak i schizofrenii wyższe dawki dawały niższe liczbowo odsetki odpowiedzi.

W trzecim, krótkotrwałym, randomizowanym badaniu z kontrolą placebo dotyczącym monoterapii kwetiapiną depresji w chorobie dwubiegunowej u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) skuteczność stosowania kwetiapiny nie została potwierdzona.

Nie są dostępne dane dotyczące podtrzymania działania ani zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

#### ***Bezpieczeństwo kliniczne:***

W opisanych powyżej krótkotrwałych badaniach u dzieci z kontrolą placebo, z zastosowaniem monoterapii łączna częstość objawów pozapiramidowych wynosiła: 12,9% dla kwetiapiny i 5,3% dla placebo w grupie chorych na schizofrenię, 3,6% versus 1,1% w grupie chorych cierpiących na manię, i 1,1% versus 0% w grupie chorych na depresję. Częstość występowania wzrostu masy ciała  $\geq 7\%$  (od początkowej masy ciała) wynosiła odpowiednio: 17% dla kwetiapiny i 2,5% dla placebo w grupie chorych cierpiących na schizofrenię i manię oraz 13,7% dla kwetiapiny i 6,6% dla placebo w grupie chorych na depresję w przebiegu choroby dwubiegunowej. Częstość występowania myśli samobójczych wynosiła: 1,4% dla kwetiapiny i 1,3% dla placebo w grupie chorych na schizofrenię, 1,0% versus 0% w grupie chorych cierpiących na manię, oraz 1,1% i 0% w grupie chorych na depresję. W przedłużonej obserwacyjnej fazie badania dotyczącego depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej wystąpiły 2 przypadki prób samobójczych u dwóch pacjentów, z których jeden przyjmował kwetiapinę w trakcie zdarzenia.

#### **Długoterminowe bezpieczeństwo kliniczne**

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z 26-tygodniowego otwartego badania stanowiącego kontynuację badań krótkoterminowych (n= 380 pacjentów), w których zastosowano zmienne dawki kwetiapiny (od 400 do 800 mg/dobę). Informowano o wzroście ciśnienia krwi u dzieci i młodzieży, a zwiększenie apetytu, objawy pozapiramidowe i podwyższone stężenie prolaktyny w surowicy zgłaszano częściej u dzieci i młodzieży niż u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.4 i 4.8). W odniesieniu do masy ciała, jako miernik istotnej klinicznie zmiany przyjęto zwiększenie wskaźnika BMI (po uwzględnieniu prawidłowego wzrostu w dłuższym czasie) o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego od wartości wyjściowej; kryterium to spełniło 18,3% pacjentów leczonych kwetiapiną przez co najmniej 26 tygodni.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym kwetiapina jest dobrze wchłaniana i intensywnie metabolizowana. Przyjmowanie leku z pokarmem nie ma istotnego wpływu na biodostępność kwetiapiny. Stężenia molowe w stanie stacjonarnym aktywnego metabolitu norkwetiapiny, wynoszą 35% stężeń obserwowanych dla kwetiapiny. Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa w dopuszczonym zakresie dawkowania.

### Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

### Metabolizm

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu kwetiapiny znakowanej radioizotopem mniej niż 5% wyznakowanego związku pozostaje w postaci niezmienionej w moczu lub kale.

Badania *in vitro* wykazały, że CYP3A4 jest głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny w układzie enzymatycznym cytochromu P450. Norkwetiapina jest wytwarzana i usuwana głównie przez CYP3A4.

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

Ustalono, że kwetiapina i kilka jej metabolitów (w tym norkwetiapina) są *in vitro* słabymi inhibitorami aktywności ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Hamowanie CYP *in vitro* stwierdza się tylko w stężeniach okolo 5- do 50-krotnie wyższych niż uzyskiwane u ludzi dla dawek z zakresu 300 do 800 mg/dobę. W związku z tym jest mało prawdopodobne, aby jednoczesne stosowanie kwetiapiny z innymi lekami powodowało klinicznie istotne zahamowanie metabolizmu innego leku metabolizowanego za pośrednictwem cytochromu P450. Jak wynika z badań na zwierzętach, kwetiapina może indukować enzymy cytochromu P450. W konkretnym badaniu interakcji u pacjentów z psychozą nie stwierdzono jednak zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

#### Eliminacja

Okres półtrwania eliminacji kwetiapiny i norkwetiapiny wynosi odpowiednio okolo 7 i 12 godzin. Średnia frakcja molowa dawki wolnej kwetiapiny i aktywnego metabolitu w osoczu ludzkim, norkwetiapiny, jest w <5% wydalana z moczem.

#### *Specjalne populacje*

##### **Płeć**

Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny nie różnią się u mężczyzn i kobiet.

##### **Pacjenci w podeszłym wieku**

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

##### **Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek**

Średni klirens kwetiapiny w osoczu był mniejszy o okolo 25% u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), jednak poszczególne wartości klirensu mieściły się w prawidłowym zakresie.

##### **Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby**

Średni klirens kwetiapiny w osoczu jest mniejszy o okolo 25% u osób ze stwierdzoną niewydolnością wątroby (stabilna marskość poalkoholowa). Kwetiapina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie, dlatego w populacji pacjentów z niewydolnością wątroby należy się spodziewać podwyższonych stężeń leku w osoczu. U tych pacjentów konieczna może być modyfikacja dawki (patrz punkt 4.2).

#### **Dzieci i młodzież**

Przeanalizowano dane z badań farmakokinetycznych przeprowadzonych z udziałem 9 dzieci w wieku 10–12 lat i 12 nastolatków, leczonych ustaloną dawką kwetiapiny wynoszącą 400 mg dwa razy na dobę. W stanie stacjonarnym znormalizowane dla dawki stężenie związku macierzystego – kwetiapiny – w osoczu u dzieci i młodzieży (w wieku 10–17 lat) było na ogół podobne, jak u osób dorosłych, chociaż wartość C<sub>max</sub> u dzieci znajdowała się na górnej granicy zakresu obserwowanego u dorosłych. Wartości AUC i C<sub>max</sub> dla aktywnego metabolitu – norkwetiapiny, były wyższe o okolo (odpowiednio) 62% i 49% u dzieci (w wieku 10–12 lat) oraz 28% i 14% u młodzieży (w wieku 13–17 lat), w porównaniu z osobami dorosłymi.

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

W serii badań *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono dowodów na genotoksyczność. U zwierząt laboratoryjnych przy klinicznie istotnym poziomie ekspozycji zaobserwowano następujące zmiany, które nie zostały dotychczas potwierdzone w długofalowych badaniach klinicznych:

U szczurów stwierdzono odkładanie się pigmentu w tarczycy; u małp *Cynomolgus* zaobserwowano hipertrofię pęcherzyków gruczołu tarczowego, obniżenie w osoczu stężeń T<sub>3</sub>, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i białych; a u psów - zmętnienie soczewki i zaćmę (patrz punkt 5.1).

W badaniu embriotoksyczności na królikach odnotowano zwiększoną częstotliwość występowania 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 obniżona liczba 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.

Uwzględniając powyższe obserwacje, korzyści leczenia kwetiapiną należy wyważyć względem ryzyka dla pacjenta.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

hypromeloza 2910  
wapnia wodorofosforan dwuwodny  
laktoza jednowodna  
skrobia kukurydziana  
karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
magnezu stearynian  
celuloza mikrokrystaliczna pH 102  
talk  
krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki:

25 mg:

Opadry Pink 02B34304:  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 400  
Żółcień pomarańczowa (E 110)

100 mg:

Opadry Yellow 02B32696:  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Hypromeloza 2910  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 400

150 mg:

Opadry Yellow 02B32696:  
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 400

Opadry White 20A28735:  
Hydroksypropyloceluloza  
Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk

200 mg i 300 mg:

Opadry White 20A28735:  
Hydroksypropyloceluloza  
Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/aluminium  
Wielkości opakowań: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 lub 240 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych wymagań.

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

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Kwetaplex 25 mg: 15238  
Kwetaplex 100 mg: 15239  
Kwetaplex 150 mg: 15240



Kwetaplex 200 mg: 15241  
Kwetaplex 300 mg: 15242

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.03.2009  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.05.2014

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

13.10.2021