

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KETREL XR, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

KETREL XR, 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

KETREL XR, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### 200 mg

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 200 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 40,70 mg laktozy jednowodnej oraz 3,5 mg sodu.

#### 300 mg

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 300 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 61,05 mg laktozy jednowodnej oraz 5,3 mg sodu.

#### 400 mg

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 400 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 81,40 mg laktozy jednowodnej oraz 7,1 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

#### 200 mg

Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe, powlekane tabletki z wytłoczonym napisem „I2” po jednej stronie i gładkie po drugiej. Średnica tabletki wynosi około 9,6 mm.

#### 300 mg

Jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe, powlekane tabletki z wytłoczonym napisem „Q300” po jednej stronie i gładkie po drugiej. Średnica tabletki wynosi około 11,2 mm.

#### 400 mg

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe, powlekane tabletki z wytłoczonym napisem „I4” po jednej stronie i gładkie po drugiej. Średnica tabletki wynosi około 12,8 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

KETREL XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu wskazany jest do stosowania:

- w leczeniu schizofrenii,

- w leczeniu choroby dwubiegunowej, w tym:
  - epizodów maniakalnych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej,
  - epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej,
  - zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych lub epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej u pacjentów, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną.
- w terapii wspomagającej ciężkich epizodów depresyjnych u pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi (ang. Major Depressive Disorders – MDD), u których monoterapia lekami przeciwdepresyjnymi nie przyniosła oczekiwanego efektu (patrz punkt 5.1). Przed rozpoczęciem leczenia, lekarz powinien wziąć pod uwagę profil bezpieczeństwa kwetiapiny, tabletki o przedłużonym uwalnianiu (patrz punkt 4.4).

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

Dla każdego wskazania schemat dawkowania jest inny. Należy upewnić się, że pacjent otrzymał dokładne informacje dotyczące dawkowania odpowiedniego dla jego choroby.

#### *Dorośli*

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

Produkt KETREL XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, należy podawać przynajmniej jedną godzinę przed posiłkiem. Dawka dobowa rozpoczynająca terapię to 300 mg (dzień 1.) i 600 mg (dzień 2.) Zalecana dobową dawką to 600 mg, jednak w klinicznie uzasadnionych przypadkach dawkę można zwiększyć do 800 mg na dobę. Dawkę należy ustalić w zakresie dawek skutecznych od 400 mg do 800 mg na dobę, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie. Nie ma konieczności zmiany dawkowania podczas leczenia podtrzymującego w schizofrenii.

#### **Leczenie epizodów dużej depresji związanych z chorobą dwubiegunową.**

Produkt KETREL XR, tabletkę o przedłużonym uwalnianiu, należy podawać raz na dobę przed snem. Całkowite dawki w ciągu pierwszych czterech dni leczenia 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 zaobserwowano dodatkowych korzyści w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 600 mg w porównaniu z grupą otrzymującą dawkę 300 mg (patrz punkt 5.1). Obserwowano dodatkowe korzyści u indywidualnych pacjentów otrzymujących dawkę 600 mg. Rozpoczęcie leczenia dawką większą niż 300 mg powinno odbywać się pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu choroby dwubiegunowej. Odnośnie tolerancji badania kliniczne wykazały, że można rozważyć zmniejszenie dawki do minimum 200 mg w indywidualnych przypadkach.

#### **Zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej**

W celu zapobiegania nawrotom manii, depresji lub epizodów mieszanych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej u pacjentów, u których leczenie produktem KETREL XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, przyniosło oczekiwany skutek, należy kontynuować terapię tą samą dawką produktu KETREL XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu przyjmowaną przed snem. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta, dawkę można modyfikować w zakresie od 300 do 800 mg na dobę. Ważne jest stosowanie najmniejszej skutecznej dawki w trakcie leczenia podtrzymującego.

#### **Terapia wspomagająca w leczeniu ciężkiego epizodu depresyjnego w dużych zaburzeniach depresyjnych (MDD)**

Produkt leczniczy KETREL XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, powinna być stosowana przed snem. Dawka dobową rozpoczynającą terapię wynosi 50 mg (dni 1. i 2.) i 150 mg (dni 3. i 4.) W krótkotrwałych

badaniach klinicznych działanie przeciwdepresyjne obserwowano po zastosowaniu dawek 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 w krótkoterminowych badaniach. Istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych po zastosowaniu większych dawek. Dlatego lekarz powinien zapewnić stosowanie najmniejszej skutecznej dawki, rozpoczynając leczenie od dawki 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 kwetiapinę, tabletki o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach podzielonych, możliwa jest zmiana terapii na kwetiapinę, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, podając równoważność całkowitej dawki dobowej raz na dobę. Konieczne może być indywidualne dostosowanie dawki.

### **Osoby w podeszłym wieku**

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, KETREL XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu u osób w podeszłym wieku należy stosować z dużą ostrożnością szczególnie w początkowym okresie leczenia. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta konieczne może się okazać wolniejsze tempo zwiększania dawki KETREL XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu i mniejsze dobowe dawki terapeutyczne niż te stosowane u młodszych pacjentów. Średni klirens kwetiapiny był zmniejszony o 30-50% u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami. U osób w podeszłym wieku leczenie należy rozpoczynać od dawki dobowej wynoszącej 50 mg. Następnie 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 depresyjnymi w przebiegu dużych zaburzeń depresyjnych (MDD) 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 dawkę skuteczną, rozpoczynając leczenie od 50 mg na dobę. Jeśli w oparciu o indywidualną ocenę stanu pacjenta trzeba zwiększyć dawkę do 300 mg na dobę, nie należy wprowadzać tego dawkowania przed 22. dniem leczenia.

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

### **Dzieci i młodzież**

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego KETREL XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia ze względu na brak danych dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej. Dane dostępne z placebo-kontrolowanych badań klinicznych przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

### **Zaburzenia czynności nerek**

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

### **Zaburzenia czynności wątroby**

Kwetiapina jest w dużym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego produkt leczniczy KETREL XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie leczenia. Zalecana dawka początkowa u takich pacjentów wynosi 50 mg na dobę. Dawkę tę należy zwiększać o 50 mg na dobę, aż do osiągnięcia dawki skutecznej, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta.

## **Sposób podawania**

Produkt leczniczy KETREL XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu powinna być podawana 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 podawanie inhibitorów cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy HIV, azolowych preparatów przeciwgrzybiczych, erytromycyny, klarytromycyny lub nefazodonu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

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

Ze względu na to, że istnieje kilka wskazań do stosowania produktu leczniczego KETREL XR tabletki o przedłużonym uwalnianiu, profil bezpieczeństwa należy rozważyć w odniesieniu do rozpoznania u danego pacjenta oraz stosowanej dawki.

Nie ustalono długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w leczeniu wspomagającym u pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi, określono natomiast długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u dorosłych pacjentów, u których zastosowano monoterapię (patrz punkt 5.1).

### **Dzieci i młodzież**

Nie zaleca się stosowania kwetiapiny u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne z zastosowaniem kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu wykazały, że poza znanym profilem bezpieczeństwa określonym u dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane występowały z większą częstością u dzieci i młodzieży niż u dorosłych (zwiększony apetyt, podwyższone stężenie prolaktyny w surowicy, wymioty, nieżyt nosa, omdlenia) lub których wystąpienie miało różne konsekwencje w tej grupie wiekowej (objawy pozapiramidowe i drażliwość) oraz stwierdzono objaw nieobserwowany wcześniej u dorosłych (wzrost ciśnienia tętniczego krwi). Zaobserwowano również zmiany w wynikach badań czynności tarczycy u dzieci i młodzieży.

Ponadto wpływ długoterminowego leczenia kwetiapiną, trwającego dłużej niż 26. tygodni, na wzrost i dojrzewanie nie był badany. Długotrwałe konsekwencje dla rozwoju poznawczego nie są znane.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży, przyjmowanie kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu wiązało się ze zwiększoną częstością (w porównaniu z placebo) występowania objawów pozapiramidowych (EPS) u pacjentów leczonych na schizofrenię, zaburzenia maniakalne i depresję w przebiegu choroby dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

### **Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego**

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

Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej klinicznie remisji choroby. Poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych lub więcej tygodni leczenia i w związku z tym pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw może zwiększać się we wczesnej fazie poprawy stanu klinicznego pacjenta.

Dodatkowo, z powodu znanych czynników ryzyka tej choroby, lekarz powinien rozważyć ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym przerwaniu stosowania kwetiapiny.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywana 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 w znacznym stopniu 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 produktami leczniczymi 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 dawkowania, 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 (młodszych niż 25 lat), leczonych kwetiapiną w porównaniu z leczonymi placebo (odpowiednio 3,0% vs 0%). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi w przebiegu dużych zaburzeń depresyjnych (MDD) biorących udział w badaniach klinicznych ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych u młodych pacjentów (w wieku poniżej 25 lat) wynosiło 2,1% (3/144) dla kwetiapiny i 1,3% (1/75) dla placebo. Retrospektywne badanie kwetiapiny oparte na obserwacji populacji pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi wykazało zwiększone ryzyko samouszkodzeń i samobójstw u pacjentów w wieku od 25 do 64 lat bez historii samookaleczenia podczas stosowania kwetiapiny z innymi lekami przeciwdepresyjnymi.

### **Ryzyko zaburzeń metabolicznych**

Biorąc pod uwagę obserwowane ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmiany masy ciała, stężenia glukozy (patrz hiperglikemia) i lipidów we krwi obserwowane w przebiegu badań klinicznych, należy kontrolować parametry metaboliczne pacjentów na początku leczenia i oceniać je regularnie w trakcie terapii. Jeśli wystąpi pogorszenie tych parametrów, należy wówczas wdrożyć odpowiednie postępowanie, zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną (patrz także punkt 4.8).

### **Objawy pozapiramidowe**

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u 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 i dużych zaburzeń depresyjnych (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 nasilić lub nawet pojawić dopiero po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8.)

### **Senność i zawroty głowy**

Leczenie kwetiapiną jest związane z występowaniem senności i podobnych objawów, takich jak sedacja (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z depresją w przebiegu

choroby dwubiegunowej objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt kontrolnych przez okres minimum 2 tygodni od pojawienia się senności lub do czasu ustąpienia objawów oraz konieczne może być rozważenie przerwania leczenia.

### **Niedociśnienie ortostatyczne**

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

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**

Zespół bezdechu sennego opisywano u pacjentów leczonych kwetiapiną. U pacjentów, którzy przyjmują jednocześnie leki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy oraz którzy mieli w przeszłości bezdech senny lub są narażeni na wystąpienie bezdechu sennego, np. osoby z nadwagą/otyłością lub mężczyźni, kwetiapina powinna być stosowana z zachowaniem ostrożności.

### **Napady drgawkowe**

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

### **Złośliwy zespół neuroleptyczny**

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

### **Ciężka neutropenia i agranulocytoza**

W badaniach klinicznych stwierdzano ciężką neutropenię (liczba neutrofilów  $<0,5 \times 10^9/l$ ). Większość przypadków ciężkiej neutropenii miała miejsce kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Brak było dowodów na zależność występowania neutropenii od 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).

Możliwość neutropenii należy brać pod uwagę u pacjentów, u których pojawiło się zakażenie lub gorączka, zwłaszcza jeśli nie stwierdza się u nich jawnego czynnika (czynników) predysponującego. Należy wówczas postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną.

Pacjentom należy zalecić natychmiastowe zgłaszanie objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych wskazujących na agranulocytozę lub zakażenie (tj. gorączka, osłabienie, letarg lub ból gardła),

występujących w dowolnym czasie trwania leczenia kwetiapiną. U tych pacjentów należy niezwłocznie oznaczyć liczbę krwinek białych i bezwzględną liczbę neutrofilów, zwłaszcza jeśli nie stwierdza się u nich czynników sprzyjających opisanym zaburzeniom.

### **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.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnymi induktorami enzymów wątrobowych, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, znacząco zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną.

U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe, leczenie kwetiapiną, można rozpocząć tylko, gdy w opinii lekarza korzyści wynikające z leczenia kwetiapiną przewyższają ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym aktywność enzymów wątrobowych. Ważne, aby zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywać stopniowo i jeśli jest to konieczne, zastąpić go lekiem nie wpływającym na enzymy wątrobowe (np. sodu walproinian).

### **Masa ciała**

U pacjentów przyjmujących kwetiapinę stwierdzano przyrost masy ciała. Należy monitorować tę zmianę i odpowiednio postępować, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego (patrz punkty 4.8 i 5.1).

### **Hiperglikemia**

Rzadko zgłaszano przypadki hiperglikemii i (lub) rozwoju lub nasilenia cukrzycy, której sporadycznie towarzyszyła kwasica ketonowa lub śpiączka, w tym kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano uprzednie zwiększenie masy ciała, co mogło być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne, zgodne z wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjenci stosujący jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym kwetiapinę, powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia oznak i objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą lub wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy powinni być regularnie kontrolowani pod kątem pogorszenia kontroli stężenia glukozy. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

### **Lipidy**

W przeprowadzonych badaniach klinicznych z kwetiapiną obserwowano zwiększenie stężenia triglicydów, cholesterolu LDL, cholesterolu całkowitego oraz zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL (patrz punkt 4.8). W razie zwiększenia stężenia lipidów należy postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną.

### **Wydłużenie odstępu QT**

Dane z badań klinicznych i ze stosowania kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie potwierdziły związku kwetiapiny z trwałym wydłużeniem odstępu QT. Z danych otrzymanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wynika, że wydłużenie odstępu QT miało miejsce po zastosowaniu dawki terapeutycznej (patrz punkt 4.8), jak również po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub wydłużeniem

odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT, lekami neuroleptycznymi, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia serca, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

### **Kardiomiopatia i zapalenie mięśnia sercowego**

Rozwój kardiomiopatii i zapalenia mięśnia sercowego notowano w trakcie badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu (patrz punkt 4.8). U pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii lub zapalenia mięśnia sercowego należy rozważyć przerwanie leczenia kwetiapiną.

### **Ciężkie skórne reakcje niepożądane**

W trakcie leczenia kwetiapiną bardzo rzadko zgłaszano ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczną nekrolizę naskórka (TEN) i reakcję na lek z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Blizny 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.

### **Odstawienie**

Po nagłym zaprzestaniu podawania kwetiapiny opisywano ostre objawy odstawienia, w tym bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunkę, wymioty, zawroty głowy i rozdrażnienie. Zaleca się stopniowe odstawianie kwetiapiny przez okres przynajmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

### **Osoby w podeszłym wieku z objawami psychiatrycznymi powiązanymi z demencją**

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

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

Metaanaliza dotycząca atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychiatrycznymi w przebiegu choroby otępiennej występuje większe ryzyko zgonu niż w grupie otrzymującej placebo. W dwóch 10-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzonych w takiej samej grupie pacjentów (n=710, średnia wieku 83 lata, grupa wiekowa 56-99 lat) wskaźnik śmiertelności w grupie leczonej kwetiapiną wynosił 5,5% w porównaniu do 3,2% w grupie otrzymującej placebo.

Przyczyny śmierci pacjentów były różne, odpowiadały spodziewanym 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 polykiania**



Notowano przypadki zaburzeń połykania u pacjentów przyjmujących kwetiapinę (patrz punkt 4.8). Dlatego należy zachować ostrożność przy podawaniu kwetiapiny pacjentom z ryzykiem zachłystowego zapalenia płuc.

### **Zaparcie i niedrożność jelit**

Zaparcie stanowi czynnik ryzyka dla niedrożności jelit. Oba zaburzenia notowano podczas stosowania kwetiapiny (patrz punkt 4.8). W doniesieniach znalazły się przypadki zakończone zgonem u pacjentów z dużym ryzykiem niedrożności jelit, w tym otrzymujących jednocześnie wiele leków zmniejszających motorykę jelit i (lub) którzy mogli nie zgłaszać objawów zaparcia. U pacjentów z zaparciem/niedrożnością jelit należy wdrożyć uważny monitoring i pilną opiekę.

### **Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa**

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka zakrzepicy z zatorami w układzie żylnym, z tego względu przed rozpoczęciem leczenia oraz w jego trakcie należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

### **Zapalenie trzustki**

Odnotowano przypadki zapalenia trzustki w czasie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Wśród zgłoszeń otrzymanych po wprowadzeniu do obrotu, nie wszystkie przypadki były następstwem czynników ryzyka, dotyczyło to wielu pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki, takimi jak: podwyższone stężenie triglicerydów (patrz punkt 4.4), kamienie żółciowe i spożywanie alkoholu.

### **Dodatkowe informacje**

Dane dotyczące stosowanych jednocześnie kwetiapiny i kwasu walproinowego lub litu w ostrych epizodach manii z umiarkowanym i ciężkim nasileniem są ograniczone, jednak terapia łączna była dobrze tolerowana (patrz punkt 4.8 i 5.1). Z danych wynika, że w 3. tygodniu występuje efekt addytywny.

### **Laktoza**

Produkt leczniczy KETREL XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **Sód**

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

### **Nieprawidłowe stosowanie i nadużywanie.**

Zgłaszano przypadki nieprawidłowego stosowania oraz nadużywania leku. Należy zachować ostrożność przepisując lek pacjentom z historią nadużywania leków i alkoholu w wywiadzie.

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

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

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

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny z udziałem cytochromu P450. W badaniach interakcji na zdrowych ochotnikach, jednoczesne stosowanie kwetiapiny (25 mg) i ketokonazolu (inhibitor CYP3A4) prowadziło do wzrostu od 5- do

8- krotnego AUC kwetiapiny. Na tej podstawie wykazano, że jednoczesne stosowanie kwetiapiny i inhibitora CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się także stosowania kwetiapiny i jednoczesnego spożywania soku grejpfrutowego.

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

W wyniku tej interakcji może dojść do zmniejszenia stężenia kwetiapiny w osoczu, co może wpłynąć na skuteczność leczenia kwetiapiną.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (induktor enzymów mikrosomalnych) prowadziło do znacznego zwiększenia klirensu kwetiapiny (w przybliżeniu 450%). U pacjentów stosujących induktory enzymów wątrobowych leczenie kwetiapiną powinno być rozpoczynane tylko wtedy, gdy lekarz określi, że korzyści wynikające z terapii przewyższają ryzyko wynikające z przerwania leczenia induktorami enzymów wątrobowych.

Ważne, aby jakiegokolwiek zmiany w leczeniu induktorami enzymów wątrobowych były wprowadzane stopniowo, a jeśli jest to konieczne, należy je zastąpić substancją bez właściwości indukujących (np. sodu walproinian) (patrz punkt 4.4).

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

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

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

Farmakokinetyka litu nie ulegała zmianie podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu oceniającym stosowanie litu i kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu do placebo oraz kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych pacjentów z ostrymi epizodami manii, obserwowano wyższą częstość występowania zdarzeń pozapiramidowych (w szczególności drżenia), senności i zwiększenia masy ciała w grupie otrzymującej lit jako leczenie uzupełniające, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo jako leczenie uzupełniające (patrz punkt 5.1).

Jednoczesne stosowanie sodu walproinianu i kwetiapiny nie zmieniało znacząco klinicznie farmakokinetyki obu substancji. W wyniku badania retrospektywnego dzieci i młodzieży, otrzymujących kwas walproinowy, kwetiapinę lub obydwie te substancje w skojarzeniu, stwierdzono większą częstość występowania leukopenii i neutropenii w grupie skojarzonej w porównaniu z grupą, w której stosowano monoterapię.

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

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

Odnotowano zgłoszenia fałszywych wyników testów immunologicznych dla metadonu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów przyjmujących kwetiapinę.

W razie wątpliwości odnośnie wyników takich testów zalecane jest przeprowadzenie dodatkowych badań z użyciem odpowiednich technik chromatograficznych.

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

##### **Ciąża**

###### Pierwszy trymestr

Umiarkowana liczba opublikowanych danych dotyczących kobiet w ciąży otrzymujących kwetiapinę (tzn. od 300 do 1000 przypadków), w tym pojedynczych zgłoszeń i niektórych badań obserwacyjnych, nie wskazują na zwiększenie ryzyka wad rozwojowych, spowodowanych leczeniem. Jednak wszystkie dostępne dane nie stanowią podstawy do sformułowania ostatecznego wniosku. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Dlatego kwetiapinę należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy korzyści uzasadniają możliwe ryzyko.

###### Trzeci trymestr

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym kwetiapiny) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić działania niepożądane, w tym objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienia o różnym nasileniu i czasie trwania po porodzie. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia karmienia. Dlatego należy starannie kontrolować stan noworodków.

##### **Karmienie piersią**

Bardzo ograniczone dane z opublikowanych doniesień okazały się niejednoznaczne w odniesieniu do przenikania kwetiapiny stosowanej w dawkach leczniczych do mleka ludzkiego. Ze względu na brak jednoznacznych danych należy podjąć decyzję, czy pacjentka powinna przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie kwetiapiną, przy uwzględnieniu korzyści z karmienia dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

##### **Płodność**

Nie oceniano wpływu kwetiapiny na płodność u ludzi. U szczurów obserwowano działania wynikające ze zwiększonego stężenia prolaktyny, chociaż nie można ich odnieść bezpośrednio do ludzi (patrz punkt 5.3).

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

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia kwetiapiną ( $\geq 10\%$ ) były senność, zawroty głowy, ból głowy, suchość w jamie ustnej, objawy odstawienia, zwiększenie stężenia trójglicerydów w surowicy, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL), zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie stężenia hemoglobiny oraz objawy pozapiramidowe.

Wystąpienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny zestawiono tabelarycznie poniżej (Tabela 1) zgodnie z zaleceniami CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) III Working Group 1995.

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

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszone stężenie hemoglobiny <sup>22</sup>	Leukopenia <sup>1,28</sup> , zmniejszona liczba neutrofilów, zwiększona liczba eozynofilów <sup>27</sup>	Neutropenia <sup>1</sup> , małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszona liczba płytek <sup>13</sup>	Agranulocyt oza <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 całkowitej T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , zmniejszenie stężenia wolnej T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , zmniejszenie stężenia całkowitej T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , zwiększenie stężenia TSH <sup>24</sup>	Zmniejszenie stężenia wolnej T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , niedoczynność tarczycy <sup>21</sup>		Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy <sup>10,30</sup> , zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL) <sup>11,30</sup> , zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu <sup>17,30</sup> , zwiększenie masy ciała <sup>8,30</sup>	Zwiększenie apetytu, zwiększenie stężenia glukozy we krwi do poziomu hiperglikemii <sup>6,30</sup>	Hiponatremia <sup>19</sup> , cukrzyca <sup>1</sup> , <sup>5</sup> zaostrzenie istniejącej cukrzycy	Zespół metaboliczny <sup>29</sup>		
Zaburzenia psychiczne		Niezwykłe sny i koszmary senne, myśli samobójcze i zachowania samobójcze <sup>20</sup>		Somnambulizm i związane z nim reakcje takie jak mówienie przez sen oraz związane ze snem zaburzenia odżywiania		
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy <sup>4,16</sup> ,	Dyzartria	Drgawki <sup>1</sup> , zespół niespokojnych			

	senność <sup>2,16</sup> , ból głowy, objawy pozapiramidowe <sup>1, 21</sup>		nóg, późne dyskinezy <sup>1,5</sup> , omdlenia <sup>4, 16</sup>			
<i>Zaburzenia serca</i>		Częstoskurcz <sup>4</sup> , kołatanie serca <sup>23</sup>	Wydłużenie odstępu QT <sup>1,12,18</sup> , bradykardia <sup>32</sup>			Kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego
<i>Zaburzenia oka</i>		Niewyraźne widzenie				
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Niedociśnienie ortostatyczne <sup>4,16</sup>		Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa <sup>1</sup>		Udar <sup>34</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	Zaparcia, niestrawność, 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 alaninowej (AlAT) w surowicy <sup>3</sup> Zwiększenie aktywności GGT w surowicy <sup>3</sup>	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) w surowicy <sup>3</sup>	Żółtaczka <sup>5</sup> , zapalenie wątroby		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>					Obrzęk naczynioruchowy <sup>5</sup> , zespół Stevensa-Johnsona <sup>5</sup>	Toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, rumień wielopostaciowy, wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) <sup>33</sup> , zapalenie naczyń krwionośnych skóry
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>					Rabdomioliza	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			Zatrzymanie moczu			
<i>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</i>						Noworodkowy zespół odstawienia <sup>31</sup>
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			Zaburzenia seksualne	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi,		

				zaburzenia miesiączko wania		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Objawy odstawienia (przerwania podawania) <sup>1,9</sup>	Łagodna astenia, obrzęki obwodowe, drażliwość, gorączka		Złośliwy zespół neuroleptyc zny <sup>1</sup> , hipotermia		
<i>Badania diagnostyczne</i>				Zwiększeni e aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi <sup>14</sup>		

(1) patrz punkt 4.4.

(2) Senność może wystąpić, zwykle podczas pierwszych dwóch tygodni od rozpoczęcia zażywania leku, i na ogół ustępuje w trakcie długotrwałego stosowania kwetiapiny.

(3) Obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności (z wartości normalnej do 3x GGN [górną granicę normy] niezależnie od czasu pomiaru) aminotransferaz (AlAT, AspAT) oraz GGTP u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Objawy te zazwyczaj ustępowały w trakcie dalszego leczenia kwetiapiną.

(4) Kwetiapina, podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne blokujące receptory  $\alpha_1$ , może często powodować niedociśnienie ortostatyczne związane z zawrotami głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów z omdleniami, szczególnie podczas początkowego okresu zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).

(5) Częstość tych działań niepożądanych wyliczono na podstawie danych po wprowadzeniu do obrotu leku w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.

(6) Stężenie glukozy we krwi na czczo  $\geq 7,0$  mmol/l ( $\geq 126$ mg/dl) lub stężenie glukozy we krwi po posiłku  $\geq 11,1$  mmol/l ( $\geq 200$ mg/dl), przynajmniej w jednym badaniu.

(7) Zwiększenie częstości występowania utrudnień w połykaniu po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących przebiegu choroby dwubiegunowej.

(8) Określono na podstawie 7% wzrostu w stosunku do wyjściowej masy ciała. Występuje zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia u osób dorosłych.

(9) Najczęściej występującymi objawami odstawienia obserwowanymi w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość ich występowania zmniejszyła się znacząco po 1. tygodniu od przerwania leczenia.

(10) Stężenie triglicerydów  $\geq 2,258$  mmol/l ( $>200$  mg/dl) przynajmniej w jednym badaniu (pacjenci  $\geq 18$  lat) lub  $\geq 1,694$  mmol/l (150 mg/dl) przynajmniej w jednym badaniu (pacjenci  $<18$  lat).

(11) Stężenie cholesterolu  $\geq 6,2064$  mmol/l ( $>240$  mg/dl) przynajmniej w jednym badaniu (pacjenci  $\geq 18$  lat) lub  $\geq 5,172$  mmol/l (200 mg/dl) przynajmniej w jednym badaniu (pacjenci  $<18$  lat)

Wzrost stężenia cholesterolu LDL  $\geq 0,769$  mmol/l ( $\geq 30$  mg/dl) obserwowano bardzo często.

U pacjentów, u których zaobserwowano taki wzrost, wartość ta wzrastała średnio o  $\geq 1,07$  mmol/l (41,7 mg/dl).

(12) Patrz tekst poniżej.

(13) Liczba płytek  $\leq 100 \times 10^9/l$  przynajmniej w jednym badaniu.

(14) Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej raportowane w badaniach klinicznych niezwiązane z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.

- <sup>(15)</sup> Stężenie prolaktyny (pacjenci >18 lat): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) u mężczyzn, >30 µg/l (>1304,34 pmol/l) u kobiet w dowolnym czasie.
- <sup>(16)</sup> Może prowadzić do upadków.
- <sup>(17)</sup> Stężenie cholesterolu HDL :≤1,025 mmol/l (<40 mg/dl) u mężczyzn, ≤1,282 mmol/l (<50 mg/dl) u kobiet w dowolnym czasie.
- <sup>(18)</sup> Pacjenci, u których stwierdzono odstęp QT w zakresie od <450 ms do ≥450 ms ze wzrostem o ≥30 ms. W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny średnia zmiana i zakres u pacjentów, u których nastąpiło znaczące klinicznie zwiększenie odstępu, jest porównywalne z wynikiem grupy przyjmującej placebo.
- <sup>(19)</sup> Zmiana w zakresie >132 mmol/l do ≤ 132 mmol/l co najmniej jeden raz.
- <sup>(20)</sup> Przypadki myśli i zachowań samobójczych zgłaszane były podczas leczenia kwetiapiną lub wkrótce po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4 i 5.1).
- <sup>(21)</sup> Patrz punkt 5.1.
- <sup>(22)</sup> Obniżony poziom hemoglobiny do poziomu 8,07 mmol/l (≤13 g/l) u mężczyzn, do 7,45 mmol/l (≤12 g/l) u kobiet wystąpił co najmniej jeden raz u 11% pacjentów przyjmujących kwetiapinę biorąc pod uwagę wszystkie badania w tym przedłużone otwarte badania kliniczne. U tych pacjentów poziom hemoglobiny był obniżony średnio o 15 g/l niezależnie od czasu pomiaru.
- <sup>(23)</sup> Zdarzenia były częste w przypadku tachykardii, zawrotów głowy, niedociśnieniu ortostatycznym i (lub) towarzyszącej chorobie serca/układu oddechowego.
- <sup>(24)</sup> Określono na podstawie zmian z normalnej wartości wyjściowej do wartości potencjalnie istotnych klinicznie niezależnie od czasu pomiaru wartości późniejszych we wszystkich badaniach. Zmiany stężenia całkowitej i wolnej tyroksyny (T<sub>4</sub>) oraz całkowitej i wolnej trójdotyroniny (T<sub>3</sub>) są zdefiniowane jako <0,8 x DGN (pmol/l) a zmiany stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) jako >5 mIU/l niezależnie od czasu pomiaru.
- <sup>(25)</sup> Określono na podstawie zwiększonej częstości wymiotów wśród osób w wieku podeszłym (≥65 lat).
- <sup>(26)</sup> Na podstawie zmiany liczby neutrofilów z ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l wyjściowo do <0,5 x 10<sup>9</sup>/l w dowolnym momencie podczas leczenia oraz na podstawie pacjentów z ciężką neutropenią (<0,5 x 10<sup>9</sup>/l) oraz wystąpienia zakażenia podczas wszystkich badań klinicznych z kwetiapiną (patrz punkt 4.4).
- <sup>(27)</sup> Określono na podstawie zmian z normalnej wartości początkowej do wartości potencjalnie istotnej klinicznie w dowolnym czasie liczonym od punktu początkowego we wszystkich badaniach. Zmiany w liczbie białych krwinek zdefiniowano jako ≥ 1 x 10<sup>9</sup> komórek/l w dowolnym momencie leczenia.
- <sup>(28)</sup> Określono na podstawie zmian z normalnej wartości początkowej do wartości potencjalnie istotnej klinicznie w dowolnym czasie liczonym od punktu początkowego we wszystkich badaniach. Zmiany liczby eozynofiliów zdefiniowano jako ≤ 3 x 10<sup>9</sup> komórek/l w dowolnym momencie leczenia.
- <sup>(29)</sup> Określono na podstawie zareportowanych działań niepożądanych dotyczących wystąpienia zespołu metabolicznego, zebranych ze wszystkich badań klinicznych prowadzonych z użyciem kwetiapiny.
- <sup>(30)</sup> U niektórych pacjentów obserwowano podczas badań klinicznych pogorszenie się więcej niż jednego wskaźnika metabolicznego masy ciała, stężenia glukozy i lipidów we krwi (patrz punkt 4.4).
- <sup>(31)</sup> Patrz punkt 4.6.
- <sup>(32)</sup> Może mieć miejsce w momencie rozpoczęcia leczenia lub niedługo po rozpoczęciu leczenia i być związane z niedociśnieniem i (lub) omdleniem. Częstość została określona na podstawie zareportowanych działań niepożądanych dotyczących wystąpienia zespołu metabolicznego, zebranych ze wszystkich badań klinicznych prowadzonych z użyciem kwetiapiny.
- <sup>(33)</sup> W związku z leczeniem kwetiapiną notowano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (TEN), wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS).
- <sup>(34)</sup> Na podstawie jednego retrospektywnego, nierandomizowanego badania obserwacyjnego.

Podczas leczenia lekami neuroleptycznymi notowano przypadki wydłużenia odstępu QT, przedsionkowych zaburzeń rytmu, nagłych niespodziewanych zgonów, zatrzymania akcji serca, częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*, które jest uważane za efekty tej grupy produktów leczniczych.

## Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tych samych działań niepożądanych, które zostały opisane powyżej dla dorosłych. Poniżej podsumowano działania niepożądane, które mogą wystąpić częściej u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub których nie stwierdzono u pacjentów dorosłych.

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

Częstość występowania działań niepożądanych jest określona w następujący sposób: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do <1/10), niezbyt często (>1/1000 do <1/100), rzadko (>1/10 000 do <1/1000) oraz bardzo rzadko (<1/10 000).

Klasyfikacja układów narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Zwiększenie stężenia prolaktyny <sup>1</sup>	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie apetytu	
Zaburzenia układu nerwowego	Objawy pozapiramidowe <sup>3,4</sup>	Omdlenia
Zaburzenia naczyniowe	Zwiększenie 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 <18 lat): > 20µg/l (>869,56 pmol/l) u mężczyzn, >26 µg/l (1130,428 pmol/l) u kobiet w dowolnym momencie. Zwiększenie stężenia prolaktyny >100 µg/l zanotowano u mniej niż 1% pacjentów.

(2) Na podstawie zmian powyżej klinicznie istotnego progu (na podstawie kryteriów Narodowych Instytutów Zdrowia) lub podwyższenia >20 mmHg ciśnienia skurczowego lub >10 mmHg ciśnienia rozkurczowego w jakimkolwiek pomiarze w dwóch ostrych (3-6 tygodni) badaniach kontrolowanych placebo u dzieci i młodzieży.

(3) Uwaga: Częstość występowania jest zbliżona do obserwowanej u dorosłych, jednak drażliwość u dzieci i młodzieży może wynikać z innych uwarunkowań klinicznych niż u dorosłych.

(4) Patrz punkt 5.1

## Zgłaszanie 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 możliwe 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 do podmiotu odpowiedzialnego.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### 4.9 Przedawkowanie

#### Objawy

Na ogół raportowane oznaki i objawy były takie same, jak te wynikające z nasilenia znanych działań farmakologicznych substancji czynnej, to jest senność i uspokojenie polekowe, tachykardia, niedociśnienie i działanie przeciwcholinergiczne.

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

U pacjentów z uprzednio istniejącymi ciężkimi chorobami sercowo-naczyniowymi może być zwiększone ryzyko wystąpienia objawów przedawkowania (patrz punkt 4.4 Niedociśnienie ortostatyczne).

#### Postępowanie po przedawkowaniu

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

Na podstawie opublikowanych danych wiadomo, że pacjenci z zespołem majaczeniowym i pobudzeniem oraz ewidentnym zespołem antycholinergicznym mogą być leczeni fizostyginą w dawce 1-2 mg (pod stałą kontrolą EKG). Nie jest to zalecane jako leczenie standardowe, ze względu na potencjalny ujemny wpływ fizostygminy na przewodnictwo w sercu. Fizostygmina może być stosowana, jeśli u pacjenta nie występują żadne zaburzenia w zapisie EKG. Nie należy stosować fizostygminy w przypadku zaburzeń rytmu, jakiegokolwiek bloku serca lub poszerzenia zespołu QRS.

Chociaż nie badano zapobiegania wchłonięciu leku po przedawkowaniu, należy rozważyć płukanie żołądka w przypadku ciężkiego zatrucia. Płukanie żołądka, jeśli to możliwe, powinno odbyć się najpóźniej 1 godzinę po przyjęciu toksycznej dawki. Należy rozważyć podanie węgla aktywnego.

W przypadku spowodowanego przedawkowaniem kwetiapiny opornego na leczenie niedociśnienia, należy użyć odpowiednich metod terapii, w szczególności podawać dożylnie płyny i (lub) leki sympatykomimetyczne. Należy unikać podawania epinefryny i dopaminy, ponieważ pobudzenie receptorów beta-adrenergicznych może nasilić niedociśnienie w przypadku blokady receptorów alfa-adrenergicznych wywołanej przez kwetiapinę.

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 o natychmiastowym uwalnianiu.”

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

żołądka może nie być skuteczne w usuwaniu bezoarów z powodu lepkiej konsystencji masy przypominającej gumę.

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

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, diazepiny, oksazepiny, tiazepiny  
kod ATC: N05A H04

#### *Mechanizm działania*

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej aktywny metabolit w osoczu krwi człowieka, norkwetiapina, oddziałują z wieloma receptorami neuroprzekaźników. Kwetiapina i norkwetiapina wykazuje powinowactwo do receptorów serotoninowych (5HT<sub>2</sub>) i dopaminowych D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub> w mózgu. Uważa się, że taki rodzaj antagonizmu receptorowego z większą selektywnością wobec 5HT<sub>2</sub> względem receptorów D<sub>2</sub> jest odpowiedzialny za kliniczne właściwości przeciwpsychotyczne kwetiapiny oraz jej niewielki wpływ na powstawanie pozapiramidowych działań niepożądanych w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują zauważalnego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, ale mają duże powinowactwo do receptorów histaminergicznych oraz alfa1-adrenergicznych i umiarkowane powinowactwo do receptorów alfa2-adrenergicznych. Kwetiapina ma również małe powinowactwo lub nie ma powinowactwa do receptorów muskarynowych, natomiast norkwetiapina wykazuje średnie do dużego powinowactwo do różnych receptorów muskarynowych, co może tłumaczyć działanie antycholinergiczne (muskarynowe). Hamowanie przez norkwetiapinę czynnika transportującego norepinefrynę (NET) oraz jej częściowe działanie agonistyczne na receptory 5HT<sub>1A</sub> może przyczyniać się do skuteczności terapeutycznej kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jako leku przeciwdepresyjnego.

#### *Działanie farmakodynamiczne*

Kwetiapina wykazuje aktywność przeciwpsychotyczną w testach, m.in. w teście odruchu unikania. Kwetiapina hamuje także działanie agonistów dopaminy, co można zbadać testami behawioralnymi lub elektrofizjologicznymi, i zwiększa stężenie metabolitów dopaminy, co jest neurochemicznym wskaźnikiem blokady receptorów D<sub>2</sub>.

Z badań przedklinicznych, w których oceniano ryzyko wywołania objawów pozapiramidowych wynika, że kwetiapina w przeciwieństwie do standardowych leków przeciwpsychotycznych ma właściwości atypowe. Podczas długotrwałego stosowania kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów D<sub>2</sub>. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie kataleptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D<sub>2</sub>. Podczas długookresowego stosowania kwetiapina wybiórczo hamuje przewodnictwo w neuronach układu limbicznego, wywołując blokadę depolaryzacyjną szlaku mezolimbicznego, ale nie wpływając na zawierające dopaminę neurony układu nigrostriatalnego. Ponadto zarówno po ostrym, jak i długotrwałym podawaniu kwetiapina w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małej grupy *Cebus* uwrażliwionych na działanie neuroleptyków lub nie otrzymujących uprzednio produktów leczniczych poprzez podawanie haloperydolu. Wyniki tych badań wskazują, że kwetiapina powinna mieć nieznaczne właściwości wywoływania objawów pozapiramidowych. (patrz punkt 4.8).

#### **Skuteczność kliniczna**

##### **Schizofrenia**

Skuteczność kwetiapiny w leczeniu schizofrenii potwierdzono w 6-tygodniowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo u pacjentów ze schizofrenią spełniających kryteria DSM-IV oraz jednym kontrolowanym badaniem klinicznym u pacjentów ze stabilną schizofrenią, gdzie kwetiapinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu zamieniono na kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

W badaniu kontrolowanym placebo, pierwszorzędnym punktem końcowym badania była zmiana oceny w skali PANSS 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/dobę, 600 mg/dobę i 800 mg/dobę skutkowało istotną statystycznie poprawą objawów psychotycznych w porównaniu z placebo. Działanie to było większe w przypadku stosowania dawek 600 mg i 800 mg niż po dawce 400 mg.

W 6-tygodniowym kontrolowanym badaniu klinicznym oceniającym zmianę produktu z tabletki o natychmiastowym uwalnianiu na tabletkę o przedłużonym uwalnianiu, pierwszorzędnym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, u których obserwowano brak skuteczności, np. którzy przegrali udział w badaniu z powodu braku skuteczności lub dla których całościowa ocena w skali PANSS zwiększyła się o 20% lub więcej od wizyty randomizacyjnej w porównaniu do którejkolwiek wizyty. U pacjentów, których stan ustabilizowano stosując kwetiapinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach od 400 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 długotrwałym badaniu klinicznym ustabilizowanych pacjentów ze schizofrenią pozostających przez 16 tygodni na terapii podtrzymującej kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, produkt ten wykazał 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 leku stosowana w badaniu wynosiła 669 mg. Podczas leczenia kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przez okres do 9 miesięcy (mediana 7 miesięcy) nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych. Szczególnie podczas długotrwałego stosowania kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu nie wzrosła liczba zgłaszanych działań niepożądanych dotyczących zespołu pozapiramidowego i wzrostu masy ciała.

### **Choroba dwubiegunowa**

W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano kwetiapinę w monoterapii w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, wykazała ona większą skuteczność niż placebo w redukcji objawów maniakalnych w trzecim i dwunastym tygodniu leczenia. 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 z zakresu od 400 do 800 mg/dobę, a średnia dawka wynosiła 600 mg/dobę. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny z walproinianem sodu lub litem w leczeniu ostrych, umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych przez 3 i 6 tygodni są ograniczone, jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez pacjentów. Dane z badań klinicznych wykazały, iż w 3. tygodniu występuje efekt addycyjny. Kolejne badanie kliniczne nie wykazało efektu addycyjnego w szóstym tygodniu leczenia. W badaniu klinicznym, u pacjentów z epizodami depresji w chorobie dwubiegunowej I lub II typu, kwetiapina tabletki o przedłużonym uwalnianiu w dawce 300 mg/dobę wykazała większą skuteczność niż placebo w redukcji wartości w skali MADRS.

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

do wartości wyjściowych. Nie stwierdzono różnicy w odpowiedzi pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących kwetiapinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg.

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

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przeciwdziałania nawrotom oceniających kwetiapinę w połączeniu z lekami stabilizującymi nastrój u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, połączenie z kwetiapiną wykazało większą skuteczność niż leki stabilizujące nastrój stosowane w monoterapii w wydłużaniu czasu do nawrotu 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 litem lub walproinianem.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu z zastosowaniem litu i kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z grupą placebo i kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu z udziałem osób dorosłych z ostrymi epizodami manii różnica punktów wg. skali Younga (ang. *YMRS – Young Rating Scale for Mania*) oznaczająca poprawę pomiędzy grupami otrzymującymi dodatkowo lit lub placebo wyniosła 2,8. Różnica w odpowiedzi na terapię (zdefiniowana jako 50% poprawa w stosunku do wartości wyjściowej mierzonej wg. skali Younga) wyniosła 11% (79% w grupie otrzymującej dodatkowo lit vs. 68% w grupie otrzymującej placebo).

W jednym długotrwałym badaniu (do 2 lat stosowania) oceniającym przeciwdziałanie nawrotom u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, kwetiapina wykazała większą skuteczność w porównaniu z placebo w wydłużaniu czasu do nawrotu zmiennego nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego) u pacjentów z chorobą dwubiegunową I typu. Zmiany nastrojów obserwowano u 91 pacjentów (22,5%) w grupie stosującej kwetiapinę, u 208 pacjentów (51,5%) w grupie placebo i u 95 (26,1%) w grupie leczonej litem. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na terapię kwetiapiną, porównując dalsze leczenie kwetiapiną do zmiany terapii z kwetiapiny na lit, nie wydaje się by tej zmianie terapii towarzyszyło wydłużenie czasu do nawrotu zmienionego nastroju.

### **Duże epizody depresyjne w zaburzeniach depresyjnych (MDD)**

Dwa krótkotrwałe (6-tygodniowe) badania obejmowały pacjentów, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź na przynajmniej jeden lek przeciwdepresyjny. 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, cytalopram, duloksetyna, escytalopram, 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 LS vs. Placebo: 2-3,3 punktu).

Nie oceniono długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. Długoterminowa skuteczność oraz bezpieczeństwo monoterapii zostały ustalone u pacjentów dorosłych.

Opisane poniżej badania prowadzono przy użyciu kwetiapiny 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 ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, 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 redukcję punktacji ogólnej w skali MADRS (średnia zmiana LS vs. 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- tabletki o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę lub grupy placebo przez okres do 52 tygodni. Średnia dawka kwetiapiny w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu podczas fazy randomizowanej wynosiła 177 mg/dobę. Częstość nawrotów wynosiła 14,2% w grupie stosującej kwetiapinę tabletki o przedłużonym uwalnianiu oraz 34,4% w grupie placebo.

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

### **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 do tej w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% w przypadku kwetiapiny i 8,0% w przypadku placebo; epizody manii w chorobie dwubiegunowej: 11,2% w przypadku kwetiapiny i 11,4% w przypadku placebo). W krótkotrwałych badaniach kontrolowanych z grupą placebo przeprowadzanych wśród pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi i epizodów depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej większy odsetek objawów pozapiramidowych obserwowano 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 badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących monoterapii w ciężkich zaburzeniach depresyjnych, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% przy stosowaniu kwetiapiny tabletki o przedłużonym uwalnianiu i 3,2% w przypadku placebo.

W krótkotrwałym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo dotyczącym monoterapii u pacjentów podeszłym wieku z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej kwetiapinę tabletki o przedłużonym uwalnianiu i 2,3% w grupie z placebo.

W przypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej, jak i ciężkich zaburzeń depresyjnych, częstość pojedynczych działań niepożądanych (np. akatyzi, zaburzeń pozapiramidowych, drzeń, 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.

Przeprowadzone 6-tygodniowe, randomizowane badanie z zastosowaniem litu i kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu vs grupa otrzymująca placebo i kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu z udziałem osób dorosłych z ostrymi epizodami manii wykazało, że zastosowanie połączenia litu i kwetiapiny skutkowało większą częstością występowania działań niepożądanych (63% vs. 48% dla grupy otrzymującej połączenie kwetiapiny tabletki o przedłużonym uwalnianiu i placebo). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wykazały większą częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie otrzymującej dodatkowo lit – 16,8% vs. 6,6% w grupie otrzymującej dodatkowo placebo, wśród których głównym objawem było drżenie zgłaszane u 15,6% pacjentów z grupy otrzymującej dodatkowo lit vs. 4,9% w grupie pacjentów otrzymujących dodatkowo placebo. Przypadki wystąpienia senności były wyższe w grupie otrzymującej kwetiapinę tabletki o przedłużonym uwalnianiu i lit – 12,7% vs. 5,5% w grupie otrzymującej połączenie kwetiapiny tabletki o przedłużonym uwalnianiu i placebo. Dodatkowo u większej liczby pacjentów (8%) z grupy otrzymującej kwetiapinę z litem wystąpił wzrost masy ciała o 7% vs. 4,7 % w grupie otrzymującej kwetiapinę z placebo.

Dłuższe badania kliniczne dotyczące zapobiegania nawrotom miały okres otwarty (trwający od 4 do 36 tygodni), kiedy pacjenci byli leczeni kwetiapiną, następnie okres odstawienia, podczas którego pacjenci byli losowo przydzielani do grupy stosującej kwetiapinę lub 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 wśród pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychiatrycznymi w przebiegu chorób otepiennych, częstość działań niepożądanych mózgowo-naczyniowych na 100 pacjento-lat nie była większa w grupie stosującej kwetiapinę niż w grupie placebo.

We wszystkich krótkoterminowych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , częstość wystąpienia przynajmniej raz zmiany liczby krwinek obojętnochłonnych do wartości  $< 1,5 \times 10^9/l$  wynosiła 1,9% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę i 1,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość zmian do  $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$  była jednakowa (0,2%) w grupie otrzymującej kwetiapinę oraz w grupie otrzymującej placebo.

We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z kontrolą innego produktu leczniczego), u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  częstość wystąpienia przynajmniej raz zmiany liczby krwinek obojętnochłonnych do wartości  $< 1,5 \times 10^9/l$  wynosiła 2,9%, natomiast częstość wystąpienia przynajmniej raz zmiany liczby neutrofilów do wartości  $< 0,5 \times 10^9/l$  wynosiła 0,21% u pacjentów leczonych kwetiapiną.

Terapia z zastosowaniem kwetiapiny związana była z zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy. Częstość zmian stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) wynosiła 3,2% w grupie otrzymującej kwetiapinę vs 2,7% w grupie otrzymującej placebo. Częstość wzajemnych, potencjalnie istotnych klinicznie zmian stężenia trijodotyroniny ( $T_3$ ) oraz hormonu tyreotropowego (TSH) była rzadka, a obserwowane zmiany stężenia hormonów tarczycy zazwyczaj nie są związane z objawami klinicznymi niedoczynności tarczycy. Zmniejszenie stężenia tyroksyny ( $T_4$ ) ogółem i wolnej tyroksyny osiągało maksimum podczas pierwszych 6 tygodni trwania leczenia i nie utrzymywało się podczas leczenia długoterminowego. W około 2/3 wszystkich przypadków, zaprzestanie leczenia kwetiapiną było związane z odwróceniem wpływu na stężenie całkowitej i wolnej tyroksyny ( $T_4$ ), niezależnie od czasu trwania terapii.

### **Zaćma/ zmętnienie soczewki**

W badaniach klinicznych mających na celu określenie kataraktogenicznego potencjału kwetiapiny (200 – 800 mg/dobę) w porównaniu z rysperydonem (2-8 mg/dobę) u pacjentów ze schizofrenią lub

zaburzeniem schizofektywnym wykazano, iż odsetek pacjentów ze zwiększonym stopniem zmętnienia soczewki nie był wyższy dla kwetiapiny (4%) w porównaniu z rysperydonem (10%) u pacjentów leczonych co najmniej 21 miesięcy.

### **Dzieci i młodzież**

#### **Skuteczność kliniczna**

W 3-tygodniowym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym dotyczącym leczenia manii (n=284 pacjentów z USA w wieku od 10 do 17 lat), badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny. U około 45% populacji pacjentów rozpoznano również ADHD. Przeprowadzono również 6-tygodniowe kontrolowane placebo badanie dotyczące leczenia schizofrenii (n=222 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat). Z obu badań wykluczono pacjentów z rozpoznanym brakiem reakcji na kwetiapinę. Leczenie kwetiapiną rozpoczynano od dawki 50 mg na dobę i od 2. dnia zwiększano dawkę do 100 mg na dobę. Dawkę stopniowo zwiększano do docelowej (w manii dawka 400–600 mg na dobę, schizofrenia 400–800 mg na dobę) dodając 100 mg na dobę w 2 lub 3 dawkach.

W badaniach dotyczących manii różnica w średniej zmianie LS (*metoda najmniejszych kwadratów*) w skali YMRS w punktacji ogólnej (*Young Mania Rating Scale*) (aktywne leczenie minus placebo) w porównaniu do wartości wyjściowych wyniosła -5,21 w grupie leczonej kwetiapiną w dawce 400 mg/dobę i - 6,56 po dawce 600 mg/dobę. Wskaźnik odpowiedzi (poprawa w skali YMRS  $\geq 50\%$ ) wyniósł 64% w grupie leczonej kwetiapiną w dawce 400 mg/dobę, 58% w grupie, gdzie podawana była dawka 600 mg/dobę i 37% w grupie stosującej placebo.

W badaniu dotyczącym schizofrenii różnica w średniej zmianie LS w skali PANSS w punktacji ogólnej (aktywne leczenie minus placebo) wyniosła -8,16 w grupie leczonej kwetiapiną w dawce 400 mg/dobę i -9,29 w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 800 mg/dobę. Nie wykazano przewagi ani w grupie leczonej dawką 400 mg/dobę, ani 800 mg/dobę w porównaniu z placebo pod względem odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie (odpowieź zdefiniowana jako  $\geq 30\%$  redukcja w porównaniu z wartościami wyjściowymi w skali PANSS w punktacji ogólnej). Zarówno w badaniach dotyczących manii, jak i schizofrenii, stosowanie wyższych dawek związane było z niższym liczbowo wskaźnikiem odpowiedzi.

W trzecim krótkoterminowym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z zastosowaniem kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w monoterapii u dzieci i młodzieży (10-17 lat) w leczeniu depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej skuteczność kwetiapiny nie została potwierdzona.

Nie są dostępne dane dotyczące postępowania w celu zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

#### **Skuteczność kliniczna**

W krótkoterminowych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów pediatrycznych z zastosowaniem kwetiapiny opisanych powyżej częstość występowania objawów pozapiramidowych wyniosła 12,9% dla kwetiapiny i 5,3% dla placebo w badaniu dotyczącym schizofrenii, 3,6% vs. 1,1%, w badaniu manii w przebiegu choroby dwubiegunowej i 1,1% vs. 0%, w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. Stosunek zwiększenia masy ciała o  $\geq 7\%$  w stosunku do masy wyjściowej wyniósł 17% dla kwetiapiny vs. 2,5% dla placebo w badaniach dotyczących schizofrenii i manii w przebiegu choroby dwubiegunowej oraz 13,7% dla kwetiapiny vs. 6,8 % dla placebo w badaniu dotyczącym leczenia depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.

Częstość przypadków związanych z samobójstwem wyniosła 1,4% dla kwetiapiny i 1,3% dla placebo w badaniu dotyczącym schizofrenii, 1,0% dla kwetiapiny vs.0% dla placebo w badaniu dotyczącym manii w przebiegu choroby dwubiegunowej i 1,1% dla kwetiapiny vs. 0% dla placebo w badaniu dotyczącym leczenia depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. W trakcie przedłużonej obserwacji po zakończeniu badania dotyczącego leczenia depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej odnotowano dwa dodatkowe przypadki związane z samobójstwem, jeden z tych pacjentów był w trakcie terapii kwetiapiną.

#### **Bezpieczeństwo stosowania długoterminowego**

Dodatkowe dane uzyskano z 26-tygodniowego otwartego badania będącego kontynuacją badania klinicznego (n=380 pacjentów) przy zastosowaniu kwetiapiny w zmiennych dawkach od 400 do 800 mg na dobę. Stwierdzano zwiększenie ciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży, a zwiększenie apetytu, objawy pozapiramidowe i zwiększone stężenie prolaktyny były obserwowane częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych pacjentów (patrz punkt 4.4 i 4,8). W odniesieniu do wzrostu masy ciała, po uwzględnieniu jej prawidłowego wzrostu w dłuższym okresie, przyjęto jako miernik klinicznie istotnej zmiany, zwiększenie o przynajmniej 0,5 standardowego odchylenia od wartości początkowych dla BMI. Po 26 tygodniach leczenia kwetiapiną 18,3% pacjentów spełniło to kryterium.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana. Maksymalne stężenie kwetiapiny i norkwetiapiny w osoczu po zastosowaniu kwetiapiny w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu jest osiągane po około 6 godzinach ( $T_{max}$ ). Maksymalne stężenie molowe aktywnego metabolitu, norkwetiapiny, w stanie stacjonarnym wynosi około 35% wartości uzyskiwanych dla kwetiapiny.

Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa i proporcjonalna do dawek aż do dawki 800 mg podawanej raz na dobę. Powierzchnia pola pod krzywą AUC dla kwetiapiny tabletki o przedłużonym uwalnianiu podawanej raz na dobę i takiej samej dawki dobowej kwetiapiny fumaranu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu (kwetiapina w postaci tabletki 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 w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu z kwetiapiną w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, pole pod krzywą AUC norkwetiapiny jest mniejsze o 18% w przypadku produktu KETREL XR w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

W badaniu oceniającym wpływ pokarmu na biodostępność kwetiapiny stwierdzono, że pokarm bogaty w tłuszcze powodował znaczące statystycznie zwiększenie  $C_{max}$  i AUC kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (o odpowiednio 50% i 20%). Nie można wykluczyć, że wpływ posiłków wysokotłuszczowych w przypadku tej postaci leku może być większy.

Dla porównania, lekki posiłek nie wywierał znaczącego wpływu na  $C_{max}$  lub AUC kwetiapiny. Zaleca się, aby kwetiapina tabletek o przedłużonym uwalnianiu przyjmować raz na dobę bez pokarmu.

### Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

### Biotransformacja

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny, wydalone z moczem i kałem związki macierzyste w postaci niezmienionej stanowiły mniej niż 5%.

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

Ustalono, że kwetiapina i kilka jej metabolitów (w tym norkwetiapina) są słabymi inhibitorami aktywności ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 *in vitro*. Zahamowanie cytochromu CYP *in vitro* zachodzi wyłącznie w stężeniach około 5 do 50 razy większych niż obserwowane u ludzi w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na dobę. W związku z tymi wynikami badań *in vitro* jest mało prawdopodobne, aby jednoczesne stosowanie kwetiapiny z innymi lekami powodowało klinicznie istotne zahamowanie metabolizmu innego leku za pośrednictwem cytochromu P450. Z badań przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że kwetiapina może pobudzać enzymy cytochromu P450. Jednak w celowanym badaniu interakcji



u pacjentów z psychozami nie obserwowano zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

#### Wydalanie

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i norkwetiapiny wynosi odpowiednio około 7 i 12 godzin. Około 73% znakowanego radioaktywnie leku było wydalane w moczu, a 21% w kale. Mniej niż 5% całkowitej radioaktywności pochodziło z niezmienionego leku. Średnia wartość molowa wolnej frakcji kwetiapiny i aktywnego metabolitu norkwetiapiny w osoczu krwi wynosi <5% ilości wydalanej w moczu.

#### *Specjalne grupy pacjentów*

##### **Płeć**

Farmakokinetyka kwetiapiny nie wykazuje różnic u mężczyzn i kobiet.

##### **Osoby w podeszłym wieku**

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

##### **Zaburzenia 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.

##### **Zaburzenia 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 jest spodziewane zwiększone stężenie w osoczu. W tej grupie pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

##### **Dzieci i młodzież**

Poddano analizie dane z badań farmakokinetycznych przeprowadzonych z udziałem 9 dzieci w wieku od 10 do 12 lat i 12 nastolatków stosujących ustalone dawki 400 mg kwetiapiny 2 razy na dobę.

W stanie stacjonarnym i przy stałym dawkowaniu stężenie w osoczu kwetiapiny u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) było na ogół podobne, jak u pacjentów dorosłych, chociaż C<sub>max</sub> u dzieci było w górnej wartości obserwowanej u dorosłych. Wartości AUC i C<sub>max</sub> czynnego metabolitu, norkwetiapiny, były większe, w przybliżeniu odpowiednio o 62% i 49% u dzieci (10-12 lat) oraz odpowiednio o 28% i 14% u młodzieży (13-17 lat) w porównaniu z pacjentami dorosłymi.

Brak dostępnych informacji na temat stosowania KETREL XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży.

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

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

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

W badaniu toksycznego działania na zarodki i płody u królików stwierdzono zwiększenie częstości skrzywień kości nadgarstka/kości stępu. Działanie to występowało przy działaniach widocznych u matek,

takich jak zmniejszenie przyrostu masy ciała i przy stężeniach u matek zbliżonych lub nieco większych niż stężenia u ludzi po zastosowaniu maksymalnej dawki leczniczej. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi nie jest znane.

W badaniu płodności u szczurów stwierdzono nieznaczne zmniejszenie płodności samców i ciąży urojone, przedłużoną fazę międzyrujową, wydłużone przerwy przed kojarzeniem się i zmniejszony odsetek ciąży. Działania te związane są ze zwiększeniem stężenia prolaktyny i nie odnoszą się bezpośrednio do działań u ludzi ze względu na różnice gatunkowe w zakresie hormonalnej kontroli reprodukcji.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń:

Laktoza jednowodna

Hypromeloza

Sodu chlorek

Powidon K-30

Talk

Magnezu stearynian

Otoczka:

200 mg Opadry yellow (03B52117):

Hypromeloza 6cP

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

Żelaza tlenek żółty (E 172)

300 mg Opadry yellow (03B82929):

Hypromeloza 6cP

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

Żelaza tlenek żółty (E 172)

400 mg Opadry white (03B58900):

Hypromeloza 6cP

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

36 miesięcy

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

Tabletki pakowane są w blistry PVC/PVDC/Aluminium.

Opakowanie może zawierać: 10, 30, 50, 60 i 100 tabletek w tekturowym pudełku.  
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.  
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

Celon Pharma S.A.  
ul. Ogrodowa 2A, Kielpin  
05-092 Łomianki

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

KETREL XR, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu - Pozwolenie nr 18813

KETREL XR, 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu - Pozwolenie nr 18814

KETREL XR, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu - Pozwolenie nr 18815

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.10.2011 r.  
Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.09.2017 r.

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

08.2022