

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki 50 mg zawiera 50 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu)  
Każda tabletki 150 mg zawiera 150 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu)  
Każda tabletki 200 mg zawiera 200 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu)  
Każda tabletki 300 mg zawiera 300 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu)  
Każda tabletki 400 mg zawiera 400 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

50 mg: brązowe, obustronnie wypukłe, podłużne tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem „Q 50” na jednej stronie.

150 mg: białe, obustronnie wypukłe, podłużne tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem „Q 150” na jednej stronie.

200 mg: żółte, obustronnie wypukłe, podłużne tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem „Q 200” na jednej stronie.

300 mg: jasnożółte, obustronnie wypukłe, podłużne tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem „Q 300” na jednej stronie.

400 mg: białe, obustronnie wypukłe, podłużne tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem „Q 400” na jednej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Etiagen XR jest wskazany w:

- leczeniu schizofrenii
- leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego:
  - W leczeniu umiarkowanych lub ciężkich epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego.
  - W leczeniu epizodów dużej depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego.
  - W zapobieganiu nawrotom epizodów manii lub depresji u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, którzy wcześniej odpowiedzieli na leczenie kwetiapiną.
- leczeniu epizodów ciężkiej depresji u pacjentów z dużą depresją (ang. *Major Depressive Disorder*, MDD), jako terapia wspomagająca, jeśli odpowiedź na monoterapię przeciwdepresyjną była mniej niż optymalna (patrz punkt 5.1). Przed rozpoczęciem leczenia, lekarz powinien wziąć pod uwagę profil bezpieczeństwa kwetiapiny (patrz punkt 4.4).

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

Dla każdego ze wskazań stosowane są różne schematy dawkowania, dlatego należy zapewnić, aby pacjent otrzymał zrozumiałą informację dotyczącą dawkowania odpowiednio do jego choroby.

#### *Dorośli:*

#### **W leczeniu schizofrenii i umiarkowanych do ciężkich epizodów manii związanych z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym**

Etiagen XR powinien być podawany co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem. Dobowa dawka na początku leczenia wynosi 300 mg w dniu 1. i 600 mg w dniu 2. Zalecana dawka wynosi 600 mg na dobę, jednakże w klinicznie uzasadnionych przypadkach dawkę można zwiększyć do 800 mg na dobę. Dawkę należy dostosować w zakresie efektywnej dawki od 400 mg do 800 mg na dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta. W leczeniu podtrzymującym w schizofrenii dostosowanie dawki jest konieczne.

#### **W leczeniu ciężkich epizodów manii związanych z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym**

Etiagen XR powinien być stosowany przed snem. Przez pierwsze cztery dni leczenia całkowite dawki dobowe wynoszą odpowiednio: 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.) i 300 mg (dzień 4.). Zalecana dawka dobowa wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie obserwowano dodatkowych korzyści ze stosowania produktu leczniczego w grupie przyjmującej dawkę 600 mg w porównaniu z grupą przyjmującą 300 mg (patrz punkt 5.1). W pojedynczych przypadkach korzystne może być stosowanie dawki 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. U niektórych pacjentów, w przypadku obaw dotyczących tolerancji, w badaniach klinicznych wykazano możliwość rozważenia zmniejszenia dawki do minimum, 200 mg.

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

Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na terapię produktem leczniczym Etiagen XR w ostrej fazie zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, powinni kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego Etiagen XR w tej samej dawce przed snem, aby zapobiegać nawrotom epizodów maniakałnych, mieszanych lub depresyjnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Dawka produktu leczniczego Etiagen XR może być dostosowana w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta, w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na dobę. Ważne jest, aby w terapii podtrzymującej stosować najmniejsze skuteczne dawki.

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

Etiagen XR powinien być stosowany przed snem. Dawka dobowa rozpoczynająca terapię wynosi 50 mg dnia 1. i 2. oraz 150 mg dnia 3. i 4. W krótkotrwałych badaniach klinicznych działanie przeciwdepresyjne obserwowano po dawkach 150 i 300 mg na dobę w terapii wspomagającej (z amitryptyliną, bupropionem, cytalopramem, duloksetyną, escyitalopramem, fluoksetyną, paroksetyną, sertralina i wenlafaksyną - patrz punkt 5.1) i 50 mg na dobę w monoterapii. Istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych po stosowaniu produktu leczniczego w większych dawkach. Dlatego lekarz powinien zapewnić stosowanie najmniejszej skutecznej dawki, zaczynając leczenie od 50 mg na dobę. 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 w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, w dawkach podzielonych, możliwa jest zmiana terapii na produkt leczniczy Etiagen XR, z podaniem równoważności całkowitej dawki dobowej raz na dobę. Konieczne może być indywidualne dostosowanie dawki.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku:*

Podobnie jak inne przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne produkty lecznicze, Etiagen XR należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym

okresie terapii. Konieczne może być wolniejsze zwiększanie dawki produktu leczniczego Etiagen XR i stosowanie mniejszej dawki dobowej w porównaniu do dawek stosowanych u młodszych pacjentów. Średni klirens kwetiapiny w osoczu u pacjentów w podeszłym wieku był zmniejszony o 30% do 50% w porównaniu z wartościami występującymi u młodszych pacjentów. U osób w podeszłym wieku leczenie należy rozpoczynać od dawki wynoszącej 50 mg na dobę. 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 depresji w przebiegu dużej depresji dawkowanie należy rozpoczynać od 50 mg na dobę w dniach od 1. do 3., zwiększając do 100 mg na dobę dnia 4. i do 150 mg na dobę dnia 8. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, zaczynając od 50 mg na dobę. Jeśli w oparciu o indywidualną ocenę stanu pacjenta trzeba zwiększyć dawkę do 300 mg na dobę, nie należy wprowadzać tego dawkowania przed 22. dniem leczenia.

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

#### *Dzieci i młodzież:*

Produktu leczniczego Etiagen XR nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych uzasadniających stosowanie w tej grupie wiekowej. Dostępne dane z badań klinicznych z grupą kontrolną placebo, z zastosowaniem kwetiapiny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu, przedstawione są w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

#### *Zaburzenia czynności nerek:*

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

#### *Zaburzenia czynności wątroby:*

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego Etiagen XR należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie stosowania. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpocząć od dawki wynoszącej 50 mg na dobę. Dawkę można zwiększać o 50 mg na dobę, aż do dawki skutecznej, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

### Sposób podawania

Etiagen XR powinien być podawany raz na dobę, bez pokarmu (co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem). Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich dzielić, żuć ani kruszyć.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

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

Etiagen XR jest wskazaniach w kilku wskazaniach, dlatego profil bezpieczeństwa powinien być określony w oparciu o indywidualne rozpoznanie i dawkę stosowaną u pacjenta.

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

### *Dzieci i młodzież*

Kwetiapina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia, ze względu na brak danych popierających stosowanie w tej grupie wiekowej.

Badania kliniczne dotyczące stosowania kwetiapiny wykazały, iż w porównaniu do znanego profilu bezpieczeństwa określonego dla pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8), poszczególne działania niepożądane występowały ze zwiększoną częstością u dzieci i młodzieży (zwiększony apetyt, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa i zapaść), lub mogą mieć inne następstwa u dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe i drażliwość) oraz zidentyfikowano jedno działanie nieobserwowane wcześniej w badaniach u pacjentów dorosłych (zwiększone ciśnienie krwi). U dzieci i młodzieży wykryto również zmiany w testach czynności tarczycy.

Ponadto, długotrwałe bezpieczeństwo oddziaływania terapii z zastosowaniem kwetiapiny na wzrost i dojrzewanie badano nie dłużej niż przez 26 tygodni. Długotrwałe implikacje na rozwój poznawczy i zachowawczy nie są znane.

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

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

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

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

Inne zaburzenia psychiczne, w których zalecana jest kwetiapina, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi epizodami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia 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 badań klinicznych z grupą kontrolną placebo nad przeciwdepresyjnymi produktami leczniczymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone w porównaniu z placebo ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących przeciwdepresyjne produkty lecznicze.

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

W krótkotrwałych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, z udziałem pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym stwierdzono zwiększone ryzyko zachowań samobójczych u młodych pacjentów (młodszych niż 25 lat), leczonych kwetiapiną

w porównaniu z leczonymi placebo (odpowiednio 3,0% wzgl. 0%). U pacjentów z dużą depresją biorących udział w badaniach klinicznych ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych u młodych pacjentów (poniżej 25. roku życia) wynosiło 2,1% (3/144) w grupie kwetiapiny i 1,3% (1/75) w grupie placebo.

#### *Ryzyko metaboliczne:*

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

#### *Objawy pozapiramidowe:*

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

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

#### *Dyskinezy późne:*

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

#### *Senność i zawroty głowy:*

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

#### *Niedociśnienie ortostatyczne:*

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

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

#### *Zespół bezdechu sennego:*

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

#### *Napady drgawek:*

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

#### *Złośliwy zespół neuroleptyczny:*

Złośliwy zespół neuroleptyczny związany był ze stosowaniem przeciwpsychotycznych produktów leczniczych, w tym również kwetiapiny (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyny. W razie ich wystąpienia należy przerwać terapię kwetiapiną i zastosować odpowiednie leczenie.

#### *Ciężka neutropenia i agranulocytoza:*

W badaniach klinicznych niezbyt często raportowano o występowaniu ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów  $<0,5 \times 10^9/l$ ). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła w ciągu kilku miesięcy po rozpoczęciu terapii kwetiapiną. Brak było wyraźnej zależności od dawki. Z doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu wynika, iż w niektórych przypadkach wystąpiły zgony. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka neutropenii są: mała liczba białych krwinek przed rozpoczęciem leczenia oraz neutropenia wywołana przez leki w wywiadzie. Należy przerwać stosowanie kwetiapiny, jeśli liczba neutrofilów wynosi  $<1,0 \times 10^9/l$ . Należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych infekcji oraz kontrolować liczbę neutrofilów (aż przekroczy  $1,5 \times 10^9/l$ ) (patrz punkt 5.1).

U pacjentów z zakażeniem lub gorączką, szczególnie w przypadku braku ewidentnego czynnika (ów) predysponujących, należy rozważyć neutropenię i zastosować odpowiednie leczenie.

Pacjenci powinni być poinformowani o konieczności natychmiastowego zgłoszenia wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na agranulocytozę lub infekcję (na przykład gorączka, osłabienie, letarg, ból gardła) w dowolnym czasie w trakcie leczenia produktem leczniczym Etiagen XL. U tych pacjentów należy bezzwłocznie określić leukocytozę i bezwzględną liczbę neutrofilów (*ang. absolute neutrophil count, ANC*), szczególnie w przypadku braku czynników predysponujących.

#### *Działanie przeciwcholinergiczne (przeciwmuskarynowe):*

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

#### *Interakcje:*

Patrz także punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnym induktorem enzymów wątrobowych takim jak karbamazepina lub fenytoina znacząco zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność terapii kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących środki indukujące enzymy wątrobowe, terapię kwetiapiną można rozpocząć tylko wtedy, gdy lekarz uzna, że korzyści ze stosowania kwetiapiny przeważają nad ryzykiem odstawienia terapii środkami indukującymi enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby wszelkie zmiany w stosowaniu leków indukujących enzymy wątrobowe były

stopniowe, a w razie potrzeby należy zastąpić produktem leczniczym nieindukującym enzymów wątrobowych (np. walproinianem sodu).

#### *Masa ciała:*

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

#### *Hiperglikemia:*

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

#### *Lipidy:*

W badaniach klinicznych dotyczących kwetiapiny (patrz punkt 4.8) obserwowano podwyższenie stężenia triglicerydów, cholesterolu LDL (lipoprotein małej gęstości, ang. *Low density lipoproteins*) oraz cholesterolu całkowitego, jak również obniżenie stężenia cholesterolu HDL (ang. *High density lipoproteins*). Zmiany stężenia lipidów powinno być leczone, jeżeli jest istotne klinicznie.

#### *Wydłużenie odstępu QT:*

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

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

W trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano kardiomiopatię i zapalenie mięśnia sercowego, jednak związek przyczynowy z kwetiapiną nie został ustalony. U pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii lub zapaleniem mięśnia sercowego należy ponownie ocenić leczenie kwetiapiną.

#### *Odstawienie leku:*

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

#### *Nadużywanie i nieprawidłowe zastosowanie:*

Były zgłaszane przypadki niewłaściwego stosowania i nadużywania. Przy przepisywaniu kwetiapiny u pacjentów z historią nadużywania alkoholu lub stosowania narkotyków może być konieczne zachowanie ostrożności.



*Pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami psychicznymi w przebiegu zmian otępiennych:*  
Kwetiapina nie jest zarejestrowana do leczenia objawów psychicznych w przebiegu chorób otępiennych.

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

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

*Zaburzenia połykania:*

W trakcie stosowania kwetiapiny obserwowano dysfagię (patrz punkt 4.8). Należy ostrożnie stosować kwetiapinę u pacjentów z ryzykiem rozwoju zachłystowego zapalenia płuc.

*Zaparcie i niedrożność jelit:*

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

*Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ):*

Zgłaszano przypadki ŻChZZ podczas stosowania przeciwpsychotycznych produktów leczniczych. Ze względu na to, że u pacjentów leczonych przeciwpsychotycznymi produktami leczniczymi często występują nabyte czynniki ryzyka żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, przed i podczas leczenia kwetiapiną należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka takich zaburzeń i stosować środki zapobiegawcze.

*Zapalenie trzustki:*

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

*Dodatkowe informacje:*

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

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

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

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

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

W badaniu dotyczącym stosowania wielu dawek u pacjentów, w celu oceny właściwości farmakokinetycznych kwetiapiny stosowanej przed i w trakcie leczenia karbamazepiną (znanym czynnikiem indukującym enzymy wątrobowe), równoczesne stosowanie karbamazepiny w sposób znaczący zwiększało klirens kwetiapiny. Ten wzrost klirensu prowadził do zmniejszenia ekspozycji na kwetiapinę (mierzonej na podstawie wartości AUC), średnio do około 13% ekspozycji w przypadku stosowania kwetiapiny w monoterapii. Pomimo tego, w pewnej grupie pacjentów zauważono bardziej wyraźne efekty działania. W wyniku tych interakcji może dojść do uzyskania niższego stężenia we krwi, co może niekorzystnie wpływać na skuteczność terapii kwetiapiną. Równoczesne podawanie kwetiapiny razem z fenytoiną (kolejnym czynnikiem indukującym enzymy mikrosomalne) prowadziło do znacznego podwyższenia klirensu kwetiapiny o około 450%. W grupie pacjentów zażywających produkt leczniczy o działaniu indukującym enzymy wątrobowe, rozpoczęcie terapii kwetiapiną powinno nastąpić wyłącznie wówczas, jeżeli lekarz uzna, że korzyści z zastosowania kwetiapiny przewyższają ryzyko odstawienia induktora enzymów wątrobowych. Ważną kwestią jest, aby jakakolwiek zmiana substancji indukującej była prowadzona stopniowo, a jeżeli to konieczne, należy ją zamienić na substancję bez właściwości indukujących (np. walproinian sodu) (patrz punkt 4.4).

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

Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny nie ulegały znaczącym zmianom w wyniku równoczesnego stosowania przeciwpsychotycznych produktów leczniczych – rysperydonu i haloperidolu. Równoczesne stosowanie kwetiapiny i tiorydazyny było przyczyną zwiększenia klirensu kwetiapiny o około 70%.

Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny nie ulegały zmianom w wyniku równoczesnego stosowania cymetydyny.

Właściwości farmakokinetyczne soli litu nie ulegały zmianom w wyniku równoczesnego stosowania z kwetiapiną.

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

Właściwości farmakokinetyczne walproinianu sodu i kwetiapiny podczas jednoczesnego stosowania nie zmieniają się w stopniu istotnym klinicznie. W retrospektywnym badaniu dzieci i młodzieży, którzy otrzymywali walproinian, kwetiapinę, lub oba leki, obserwowano większą częstość występowania leukopenii i neutropenii w grupie stosującej terapię skojarzoną w porównaniu z grupami stosującymi monoterapię.

Nie przeprowadzono oficjalnych badań interakcji z powszechnie stosowanymi produktami leczniczymi działającymi na układ krążenia.

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

Odnotowano fałszywie dodatnie wyniki testów immunoenzymatycznych na metadon i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne u pacjentów, którzy przyjmowali kwetiapinę. Zaleca się potwierdzenie wątpliwych wyników immunoenzymatycznych badań przesiewowych, stosując odpowiednią technikę chromatografii.

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

##### Ciąża

###### *Pierwszy trymestr*

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

###### *Trzeci trymestr*

Noworodki ekspozowane na działanie przeciwpsychotycznych produktów leczniczych (w tym kwetiapiny) w trzecim trymestrze ciąży są narażone na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, włącznie z objawami pozapiramidowymi i (lub) objawami odstawienia, które mogą mieć różne nasilenie i czas trwania po porodzie. Obserwowano pobudzenie, hipertonię, hipotonię, drżenia, senność, zaburzenia oddychania lub zaburzenia odżywiania. W związku z tym należy uważnie obserwować noworodki.

##### Karmienie piersią

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

##### Płodność

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

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

Ze względu na działanie na ośrodkowy układ nerwowy kwetiapina może niekorzystnie wpływać na czynności wymagające zdolności koncentracji u pacjentów. W związku z tym, w indywidualnych przypadkach należy doradzać pacjentom, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn, do czasu ustalenia reakcji określonego pacjenta.

#### **4.8 Działania niepożądane**

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

Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem kwetiapiną, podano w poniższej tabeli (Tabela 1) zgodnie z formatem zalecanym przez Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group; 1995)..

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

Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z następującym schematem: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Obniżenie stężenia hemoglobiny <sup>22</sup>	Leukopenia <sup>1,28</sup> , obniżenie liczby neutrofilów, zwiększenie liczby eozynofilów <sup>27</sup>	Neutropenia <sup>1</sup> , Trombocytopenia, niedokrwistość, spadek liczby płytek krwi <sup>13</sup>	Agranulocytoza <sup>26</sup>		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (w tym skórne reakcje alergiczne)		Reakcje anafilaktyczne <sup>5</sup>	
Zaburzenia endokrynologiczne		Hiperprolaktynemia <sup>15</sup> , obniżenie stężenia całkowitego T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , obniżenie stężenia wolnego T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , spadek całkowitego stężenia T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , wzrost stężenia TSH <sup>24</sup>	Obniżenie stężenia wolnego 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 do poziomów hiperglikemicznych <sup>6,30</sup>	Hiponatremia <sup>19</sup> , Cukrzyca <sup>1,5</sup> , Zaostrzenie istniejącej cukrzycy	Zespół metaboliczny <sup>29</sup>		
Zaburzenia psychiczne		Przykre sny i koszmary senne myśli i zachowania samobójcze <sup>20</sup>		Somnambulizm i związane z nim reakcje takie, jak mówienie przez sen oraz zaburzenie odżywiania związane ze snem		
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy <sup>4,16</sup> , senność <sup>2,16</sup> , bóle głowy objawy pozapiramidowe <sup>1,21</sup>	Dyzartria	Napady drgawek <sup>1</sup> , zespół niespokojnych nóg, dyskineza późna <sup>1,5</sup> , omdlenia <sup>4,16</sup>			
Zaburzenia serca		Tachykardia <sup>4</sup> , kołatanie serca <sup>23</sup>	Wydłużenie odstępu QT <sup>1,12,18</sup> , bradykardia <sup>32</sup>			
Zaburzenia oka		Zaburzenie ostrości wzroku				

Zaburzenia naczyniowe		Ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego <sup>4,16</sup>		Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa <sup>1</sup>		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność <sup>23</sup>	Nieżyt błony śluzowej nosa			
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość błon śluzowych jamy ustnej	Zaparcia, niestrawność, wymioty <sup>25</sup>	Zaburzenia połykania <sup>7</sup>	Zapalenie trzustki <sup>1</sup> , niedrożność jelit		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi (AlAT) <sup>3</sup> , zwiększenie aktywności gamma-GT <sup>3</sup>	Zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi (AspAT) <sup>3</sup>	Żółtaczką <sup>5</sup> , zapalenie wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					Obrzęk naczynioruchowy <sup>5</sup> , zespół Stevensa i Johnsona <sup>5</sup>	Toksyczno-rozplywna martwica naskórka, rumień wielopostaciowy, Wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Rabdomioliza	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zatrzymanie moczu			
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy						Zespół odstawienia leku u noworodków <sup>31</sup>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia czynności seksualnych	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia miesiączkowania		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy odstawienia <sup>1,9</sup>	Łagodna postać astenii, obrzęk obwodowy, drażliwość, gorączka		Złośliwy zespół neuroleptyczny <sup>1</sup> , hipotermia		
Badania diagnostyczne				Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi <sup>14</sup>		

1. Patrz punkt 4.4.
2. W ciągu pierwszych dwóch tygodni może dojść do wystąpienia senności, która najczęściej ustępuje w ciągu dalszego leczenia kwetiapiną.
3. W pewnej grupie pacjentów, której podawano kwetiapinę, obserwowano bezobjawowe (aż do 3-krotności normy) zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) w surowicy krwi lub gamma-glutamylotranspeptydazy w surowicy krwi. Te podwyższone aktywności enzymów miały zazwyczaj charakter odwracalny w trakcie kontynuowania leczenia kwetiapiną.
4. Tak jak w przypadku innych przeciwpsychotycznych produktów leczniczych o działaniu blokującym receptory alfa<sub>1</sub>-adrenergiczne, kwetiapina może często wywoływać objawy niedociśnienia ortostatycznego, przebiegającego z uczuciem zawrotów głowy, tachykardią, a u pewnych pacjentów z omdleniem, zwłaszcza podczas wstępnego okresu zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).
5. Obliczenia dotyczące częstości tych działań niepożądanych oparto wyłącznie z danych po wprowadzeniu produktu w postaci leczniczej o natychmiastowym uwalnianiu.
6. W przynajmniej jednym pomiarze stwierdzono stężenie glukozy na czczo  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) lub przypadkowe stężenie glukozy  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l).

7. Nasilenie częstości zaburzeń połykania w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do grupy placebo obserwowano wyłącznie w badaniach klinicznych dotyczących zaburzenia afektywnego dwubiegunowego.
8. W oparciu o zwiększenie masy ciała o >7%. Występuje głównie w trakcie pierwszych tygodni prowadzenia terapii.
9. Poniższe objawy odstawienia obserwowano najczęściej w krótkotrwałych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo dotyczących monoterapii, z oceną objawów z odstawienia takich, jak: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i pobudliwość. Częstość występowania tych działań niepożądanych w sposób znaczący zmniejszała się po 1 tygodniu od przzerwania podawania produktu leczniczego.
10. Triglicerydy  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (pacjenci w wieku  $\geq 18$  lat) albo  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (pacjenci w wieku <18 lat), co najmniej jeden raz.
11. Cholesterol  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (pacjenci w wieku  $\geq 18$  lat) albo  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (pacjenci w wieku <18 lat), co najmniej jeden raz. Bardzo często obserwowano zwiększenie cholesterolu LDL o  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l). Średnia zmiana wśród pacjentów, u których wystąpiło takie zwiększenie wynosiła 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).
12. Patrz tekst poniżej.
13. Płytki  $\leq 100 \times 10^9/l$ , co najmniej jeden raz.
14. W oparciu o raporty działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej nie był wiązane ze złośliwym zespołem neuroleptycznym.
15. Stężenia prolaktyny (u pacjentów poniżej 18 roku życia): >20  $\mu\text{g/l}$  (> 869,56 pmol/l) u mężczyzn; > 30  $\mu\text{g/l}$  (> 1304,34 pmol/l) u kobiet.
16. Może prowadzić do upadków.
17. Cholesterol HDL: <40 mg/dl (1,025 mmol/l) u mężczyzn; <50 mg/dl (1,282 mmol/l) u kobiet.
18. Częstość występowania u pacjentów ze zmianą odstępu QT od <450 ms do  $\geq 450$  ms, ze wzrostem o  $\geq 30$  ms. W badaniach klinicznych nad kwetiapiną, z grupą kontrolną placebo, średnia zmiana odstępu QT oraz częstość występowania u pacjentów, u których odstęp QT zwiększył się w znaczącym klinicznie stopniu, jest podobna u pacjentów stosujących kwetiapinę oraz u pacjentów przyjmujących placebo.
19. W jednym przypadku zmiana z >132 mmol/l do  $\leq 132$  mmol/l.
20. Podczas stosowania kwetiapiny lub bezpośrednio po jej odstawieniu obserwowano przypadki myśli i zachowań samobójczych (patrz punkty 4.4 i 5.1).
21. Patrz punkt 5.1
22. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny do  $\leq 13$  g/dl (8,07 mmol/l) u mężczyzn i do  $\leq 12$  g/dl (7,45 mmol/l) u kobiet wystąpił co najmniej jeden raz u 11% pacjentów leczonych kwetiapiną we wszystkich badaniach, w tym w wydłużonych badaniach otwartych. U tych pacjentów, średnie maksymalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny w każdym momencie wynosiło -1,50 g/dl.
23. Objawy te często występowały z towarzyszącą tachykardią, zawrotami głowy, niedociśnieniem ortostatycznym i (lub) z chorobami serca / układu oddechowego.
24. Na podstawie zmiany od prawidłowego poziomu wyjściowego do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym momencie po rozpoczęciu leczenia we wszystkich próbach. Zmiany całkowitej T4, wolnej T4, całkowitej T3 i wolnej T3 są zdefiniowane jako <0,8 x LLN (pmol / l), a zmiana TSH wynosi > 5 mIU/l w dowolnym momencie leczenia. LLN oznacza dolną granicę zakresu wartości prawidłowych (ang. *lower limit of normal*).
25. W oparciu o zwiększoną częstość wymiotów pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat).
26. Na podstawie zmiany liczby neutrofilów od  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  na początku do <0,5 x  $10^9/l$  w dowolnym momencie podczas terapii oraz w oparciu o pacjentów z ciężką neutropenią (<0,5 x  $10^9/l$ ) i zakażeniem podczas wszystkich badań klinicznych nad kwetiapiną (patrz punkt 4.4).
27. Na podstawie zmiany liczby od prawidłowej wartości początkowej do wartości potencjalnie klinicznie istotnej w dowolnym momencie po analizie początkowej, we wszystkich badaniach. Zmiany liczby eozynofiliów definiuje się jako >1x  $10^9$  krwinek/l w dowolnym momencie.
28. Na podstawie zmiany od prawidłowej wartości początkowej do wartości potencjalnie klinicznie istotnej w dowolnym momencie po analizie początkowej, we wszystkich badaniach. Zmiany liczby białych krwinek definiuje się jako  $\leq 3 \times 10^9$  krwinek/l w dowolnym momencie.
29. Na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych w postaci obserwowanego zespołu metabolicznego we wszystkich badaniach klinicznych z kwetiapiną.
30. U niektórych pacjentów obserwowano w badaniach klinicznych pogorszenie więcej niż jednego czynnika metabolicznego: masy ciała, stężenie glukozy we krwi i lipidów (patrz punkt 4.4).
31. Patrz punkt 4.6
32. Może występować na początku leczenia i jest połączone z niedociśnieniem i (lub) omdleniami. Częstości na podstawie raportów o zdarzeniach niepożądanych bradykardii i związanych z wydarzeniami we wszystkich badaniach klinicznych z kwetiapiną.

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).

Podczas stosowania neuroleptyków opisywano przypadki wydłużenia odstępu QT, komorowych zaburzeń rytmu, nagłych, niewyjaśnionych zgonów, zatrzymania akcji serca oraz wielokształtnego częstoskurczu komorowego (*torsade de pointes*), które uważa się za działania charakterystyczne dla tej grupy produktów leczniczych.

## Dzieci i młodzież

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

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

Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z następującym schematem: 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Zwiększenie stężenia prolaktyny <sup>1</sup>	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nasilenie łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	Objawy pozapiramidowe <sup>3,4</sup>	Omdlenia
Zaburzenia naczyńiowe	Wzrost ciśnienia tętniczego krwi <sup>2</sup>	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Rozdrażnienie <sup>3</sup>

1. Stężenia prolaktyny (u pacjentów poniżej 18 roku życia):  $> 20\ \mu\text{g/l}$  ( $> 869,56\ \text{pmol/l}$ ) u mężczyzn;  $> 26\ \mu\text{g/l}$  ( $> 1130,428\ \text{pmol/l}$ ) u kobiet. U mniej niż 1% pacjentów wykazano zwiększenie stężenia prolaktyny  $> 100\ \mu\text{g/l}$ .
2. W oparciu o znaczące kliniczne progi (wg kryteriów National Institutes of Health) lub wzrost skurczowego ciśnienia krwi o  $> 20\ \text{mm Hg}$  lub wzrost rozkurczowego ciśnienia krwi o  $> 10\ \text{mm Hg}$  dla w dowolnym momencie, w dwóch (trwających od 3 do 6 tygodni) badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży.
3. Uwaga: częstość występowania jest taka sama jak u dorosłych, ale, w porównaniu z dorosłymi, nasilenie może być związane z różnymi następstwami klinicznymi u dzieci i młodzieży.
4. Patrz punkt 5.1.

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Na ogół, objawy przedmiotowe i podmiotowe są nasileniem działań farmakologicznych substancji czynnej, tj. senność i sedacja, tachykardia, niedociśnienie i działania przeciwcholinergiczne. Przedawkowanie może prowadzić do wydłużenia odstępu QT, napadów drgawek, stanu padaczkowego, rabdomiolizy, depresji oddechowej, zatrzymania moczu, splątania, majaczenia i (lub) pobudzenia, śpiączki i zgonu. Pacjenci z istniejącą wcześniej ciężką chorobą układu krążenia mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia skutków przedawkowania. (patrz punkt 4.4., Niedociśnienie ortostatyczne).

## Leczenie przedawkowania

Nie ma specyficznego antidotum dla kwetiapiny. W przypadkach ciężkiego zatrucia zawsze należy rozważać możliwość przedawkowania kilku różnych produktów leczniczych. Zaleca się wykonać procedury intensywnej opieki medycznej z ustaleniem i utrzymaniem drożności dróg oddechowych, zapewnieniem właściwej wentylacji i natlenowania, monitorowaniem i podtrzymywaniem czynności układu krążenia.

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

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

W przypadkach przedawkowania kwetiapiny niedociśnienie tętnicze odporne na leczenie należy leczyć odpowiednimi środkami, takimi jak podawanie dożylnych płynów i (lub) środków sympatykomimetycznych. Należy unikać podawania adrenaliny i dopaminy, ponieważ beta-stymulacja może nasilić niedociśnienie w sytuacji blokady receptorów alfa wywołanej kwetiapiną.

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

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

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

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

#### Mechanizm działania

Kwetiapina jest atypowym przeciwpsychotycznym produktem leczniczym. Kwetiapina i jej aktywny metabolit w osoczu krwi człowieka, N-dealkilokwetiapina, działają na dużą grupę receptorów neuroprzebieżników. Kwetiapina oraz N-dealkilokwetiapina wykazują powinowactwo do receptorów mózgowych serotoniny (5HT<sub>2</sub>) oraz dopaminy (D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub>). Uważa się, że takie połączenie antagonistycznego oddziaływania na receptory, przy bardziej wybiórczym działaniu na receptory 5HT<sub>2</sub> w porównaniu do receptorów D<sub>2</sub>, ma związek z klinicznymi właściwościami przeciwpsychotycznymi i niewielkimi pozapiramidowymi działaniami ubocznymi kwetiapiny w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Kwetiapina i N-dealkilokwetiapina wykazują brak istotnego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, ale cechują się dużym powinowactwem do receptorów histaminergicznych oraz alfa<sub>1</sub>-adrenergicznych, umiarkowanym powinowactwem do receptorów alfa<sub>2</sub>-adrenergicznych. Kwetiapina ma również niewielkie lub nie



wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych, podczas gdy norkwetiapina wykazuje umiarkowane do dużego powinowactwo do szeregu receptorów muskarynowych. Hamowanie działania NET i częściowa aktywność agonistyczna w miejscach 5HT<sub>1A</sub> przez N-dealkilkwetiapinę może przyczyniać się do skuteczności terapeutycznej kwetiapiny jako leku przeciwdepresyjnego.

#### Działanie farmakodynamiczne

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

W przedklinicznych badaniach predykcyjnych objawów pozapiramidowych, kwetiapina nie przypomina standardowych przeciwpsychotycznych produktów leczniczych i charakteryzuje się atypowym profilem działania. Kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów dopaminergicznych D<sub>2</sub> w przypadku długotrwałego podawania. Kwetiapina w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D<sub>2</sub> wywołuje jedynie słaby efekt kataleptyczny. Po długotrwałym podawaniu, kwetiapina wykazuje wybiórcze działanie na układ limbiczny poprzez wywoływanie depolaryzacyjnej blokady neuronów mezolimbicznych, lecz nie neuronów układu nigrostriatalnego, zawierających dopaminę. Po podaniu krótko- oraz długotrwałym kwetiapina wykazuje minimalne działanie dystoniczne u kapucynek (*Cebus*) uwrażliwionych działaniem haloperydolu lub nieotrzymujących uprzednio produktów leczniczych (patrz punkt 4.8).

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo terapii:

##### *Schizofrenia*

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

W badaniu z grupą kontrolną placebo, pierwszorzędnym punktem końcowym badania była zmiana oceny w skali PANSS (ang. *Positive and Negative Syndrome Scale*) w momencie ukończenia badania w porównaniu do oceny w chwili włączenia do badania. Stosowanie kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 400 mg na dobę, 600 mg na dobę i 800 mg na dobę skutkowało istotną statystycznie poprawą objawów psychotycznych w porównaniu z placebo. Działanie to było większe w przypadku stosowania dawek 600 mg i 800 mg w porównaniu z dawką 400 mg.

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

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

stosowania kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu nie wzrosła liczba zgłaszanych pozapiramidowych działań niepożądanych i przypadków zwiększenia masy ciała.

#### *Zaburzenie afektywne dwubiegunowe*

W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano monoterapię kwetiapiną w leczeniu epizodów maniакаlnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, wykazała ona większą skuteczność niż placebo w zmniejszaniu objawów maniакаlnych, w 3. i 12. 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 w zakresie od 400 do 800 mg na dobę, a średnia dawka wynosiła około 600 mg na dobę. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny z solą semisodową walproinianu lub litem w leczeniu ostrych, umiarkowanych do ciężkich epizodów maniакаlnych przez 3 i 6 tygodni są ograniczone, jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez pacjentów. Dane wykazały, iż w 3. tygodniu występuje efekt addycyjny. Kolejne badanie nie wykazało efektu addycyjnego w 3. tygodniu leczenia.

W badaniu klinicznym, u pacjentów z epizodami depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I lub II, kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 300 mg na dobę wykazała większą skuteczność niż placebo w zmniejszaniu wskaźnika w skali MADRS (ang. *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*).

W 4 dodatkowych badaniach klinicznych dotyczących stosowania kwetiapiny, podczas 8-tygodniowej terapii u pacjentów z epizodami depresji o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I lub 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 w skali MADRS i odpowiedź zdefiniowana jako przynajmniej 50% poprawa całkowitego wyniku w skali MADRS, w porównaniu do wartości wyjściowych. Nie stwierdzono różnicy efektu pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących kwetiapinę w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg a otrzymującymi dawkę 600 mg.

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

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przeciwdziałania nawrotom z oceną kwetiapiny w połączeniu z lekami stabilizującymi nastrój u pacjentów z epizodami maniакаlnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, połączenie z kwetiapiną wykazało większą skuteczność niż leki stabilizujące nastrój stosowane w monoterapii w wydłużaniu czasu do nawrotu zmienionego nastroju (maniакаlnego, 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 o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo i kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych pacjentów z ostrą manią, średnia poprawa w YMRS (ang. *Young Mania Rating Scale* - skala manii Younga) pomiędzy grupą z dodatkiem litu a grupą z dodatkiem placebo wynosiła 2,8 punktu, a różnica w % odpowiadających na leczenie (zdefiniowanych jako 50% wzrost w YMRS od wartości początkowej) wynosiła 11% (79% w grupie z dodatkiem litu wobec 68% w grupie z dodatkiem placebo).

W jednym długotrwałym badaniu (do 2 lat stosowania) z oceną przeciwdziałania nawrotom u pacjentów z epizodami maniакаlnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, kwetiapina wykazała większą skuteczność w porównaniu z placebo w wydłużaniu czasu do nawrotu zaburzeń nastroju (maniакаlnego, mieszanego lub depresyjnego) u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I. Zaburzenia nastroju obserwowano u 91 pacjentów (22,5%) w grupie stosującej kwetiapinę, u 208 pacjentów (51,5%) w grupie placebo i u 95 (26,1%) w grupie leczonej litem. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na terapię kwetiapiną, porównując dalsze leczenie

kwetiapiną do zmiany terapii z kwetiapiny na lit, stwierdzono, że zmiana terapii nie była, jak się wydaje, związana z wydłużeniem czasu do nawrotu zaburzeń nastroju.

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

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

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

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

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

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

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

#### Bezpieczeństwo stosowania

W krótkotrwałych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych była podobna do obserwowanej w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% w grupie kwetiapiny i 8,0% w grupie placebo; epizody manii w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym: 11,2% w grupie kwetiapiny i 11,4% w grupie placebo). W krótkotrwałych

badaniach z grupą kontrolną placebo przeprowadzanych wśród pacjentów z dużą depresją i epizodami depresyjnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego u pacjentów leczonych kwetiapiną obserwowano większy odsetek objawów pozapiramidowych niż u pacjentów otrzymujących placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, wśród pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do 3,8% w grupie z placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo dotyczących monoterapii w dużej depresji, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% przy stosowaniu kwetiapiny i 3,2% w przypadku placebo. W krótkotrwałym badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo dotyczącym monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku z dużą depresją, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 2,3% w grupie placebo. W przypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, jak i dużej depresji, częstość pojedynczych działań niepożądanych (np. akatyzi, zaburzeń pozapiramidowych, drżeń, dyskinezji, dystonii, niepokoju, mimowolnych skurczów mięśni, nadaktywności psychoruchowej i sztywności mięśni) nie przekroczyła 4% w żadnej z badanych grup.

W krótkoterminowych, badaniach z grupą kontrolną placebo (trwających od 3 do 8 tygodni) z ustalonymi dawkami (50 mg na dobę do 800 mg na dobę) zaobserwowano średnie zwiększenie masy ciała u pacjentów leczonych kwetiapiną w zakresie od 0,8 kg dla dawki dobowej 50 mg do 1,4 kg dla dawki dobowej 600 mg (z mniejszym wzrostem dla dawki dobowej 800 mg), w porównaniu z 0,2 kg u pacjentów leczonych placebo. Odsetek pacjentów leczonych kwetiapiną, których masa ciała zwiększyła się o >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% pacjentów leczonych placebo.

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

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

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

W krótkotrwałych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów  $>1,5 \times 10^9/l$ , częstość występowania przynajmniej raz liczby neutrofilów  $<1,5 \times 10^9/l$  wynosiła 1,9% w grupie pacjentów otrzymujących

kwetiapinę w porównaniu do 1,5% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania zmiany liczby neutrofilów w zakresie  $> 0,5$  do  $< 1,0 \times 10^9/l$  była taka sama (0,2%) u pacjentów leczonych kwetiapiną, jak u pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (z grupą kontrolną placebo, otwartych, z grupą kontrolną przyjmującą inną substancję czynną) u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów  $> 1,5 \times 10^9/l$  częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby neutrofilów  $< 1,5 \times 10^9/l$  wynosiła 2,9%, a liczby neutrofilów  $< 0,5 \times 10^9/l$  wynosiła 0,21% w grupie pacjentów leczonych kwetiapiną.

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

#### *Zaćma/zmętnienie soczewki*

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

#### Dzieci i młodzież

##### Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo kwetiapiny były badane w trzytygodniowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo, dotyczącym terapii manii (n=284 pacjentów z USA, w wieku 10–17 lat). Około 45% pacjentów z tej populacji miało dodatkowo zdiagnozowane ADHD. Dodatkowo przeprowadzono 6-tygodniowe, badanie kliniczne z grupą kontrolną placebo dotyczące schizofrenii (n=222 pacjentów, w wieku 13–17 lat). W obu badaniach pacjenci, którzy nie wykazywali odpowiedzi klinicznej na leczenie kwetiapiną byli wykluczani z badania. Leczenie rozpoczynało się od dawki 50 mg na dobę, w drugim dniu zwiększane było do 100 mg na dobę. Następnie dawka była dostosowywana do odpowiedniego sposobu leczenia (w manii 400–600 mg na dobę, w schizofrenii 400–800 mg na dobę), zwiększając dawkę o 100 mg na dobę, dwa do trzech razy na dobę.

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

W badaniu nad leczeniem schizofrenii różnica średniej zmiany LS wskaźnika całkowitego PANSS od wartości początkowej (grupa substancji czynnej minus grupa placebo) wynosiła -8,16 po podawaniu kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę oraz -9,29 w grupie kwetiapiny w dawce 800 mg na dobę. Zarówno schemat z małą dawką kwetiapiny (400 mg na dobę), jak i schemat z dużą dawką (800 mg na dobę) był bardziej skuteczny pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią zdefiniowaną jako zmniejszenie ogólnego wskaźnika PANSS o  $\geq 30\%$ . Zarówno stosowanie w manii, jak i w większych dawkach w schizofrenii było związane z mniejszymi wskaźnikami odpowiedzi.

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

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

### Bezpieczeństwo kliniczne

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

### Bezpieczeństwo długoterminowe

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskano w 26-tygodniowym otwartym przedłużeniu badań krótkoterminowych ( $n = 380$  pacjentów), z kwetiapiną stosowaną elastycznie w dawkach 400-800 mg/dobę. U dzieci i młodzieży obserwowano wzrost ciśnienia tętniczego, zwiększenie apetytu, objawy pozapiramidowe oraz zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy krwi, które były zgłaszane z większą częstością u dzieci i młodzieży niż u dorosłych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 4.8). W odniesieniu do przyrostu masy ciała, przy uwzględnieniu normalnego wzrostu w dłuższej perspektywie, stosowano jako klinicznie istotną zmianę wzrost o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego od wartości początkowej wskaźnika masy ciała (ang. *body mass index*, BMI); 18,3% pacjentów leczonych kwetiapiną przez co najmniej 26 tygodni spełniło to kryterium.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana. Maksymalne stężenia kwetiapiny i N-dealkilokwetiapiny w osoczu występują po około 6 godzinach od zastosowania kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu ( $T_{max}$ ). Maksymalne stężenie molowe czynnego metabolitu, N-dealkilokwetiapiny, w stanie stacjonarnym wynosi około 35% wartości uzyskiwanych dla kwetiapiny.

Farmakokinetyka kwetiapiny i N-dealkilokwetiapiny jest liniowa i proporcjonalna do dawek aż do dawki 800 mg podawanej raz na dobę. Powierzchnia pola pod krzywą (AUC) dla kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu podawanej raz na dobę i takiej samej dawki dobowej kwetiapiny fumaranu (kwetiapina w postaci o natychmiastowym uwalnianiu), podawanej dwa razy na dobę, jest porównywalna, ale maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) jest o 13% mniejsze w stanie stacjonarnym. Porównując kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu do kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu, AUC metabolitu – N-dealkilokwetiapiny jest mniejsze o 18%.

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

### Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

### Metabolizm

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

Badania *in vitro* wykazały, że głównym enzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest izoenzym CYP 3A4. N-dealkilokwetiapina jest tworzona i eliminowana głównie przez izoenzym CYP 3A4.

Ustalono, że kwetiapina i wiele jej metabolitów (w tym N-dealkilokwetiapina) są słabymi inhibitorami aktywności *in vitro* ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Zahamowanie *in vitro* cytochromu CYP obserwowane było jedynie w stężeniach około 5 do 50 razy większych niż obserwowane u ludzi w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na dobę. W oparciu o wyniki badań *in vitro*, mało prawdopodobne jest, aby jednoczesne stosowanie kwetiapiny z innymi lekami powodowało klinicznie istotne zahamowanie metabolizmu innego leku za pośrednictwem cytochromu P450. Z badań przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że kwetiapina może pobudzać enzymy cytochromu P450. Jednak w specyficznym badaniu interakcji u pacjentów z zaburzeniami psychotycznymi nie obserwowano zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

#### Eliminacja

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i N-dealkilokwetiapiny wynosi odpowiednio około 7 i 12 godzin. Około 73% znakowanego radioaktywnie leku było wydalone w moczu, a 21% w kale, przy czym mniej niż 5% całkowitej radioaktywności pochodziło z niezmienionego leku. Średnia wartość molowa wolnej frakcji kwetiapiny i czynnego metabolitu N-dealkilokwetiapiny w osoczu krwi wynosi <5% ilości wydalonej w moczu.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Płeć:

Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny u mężczyzn i kobiet nie różnią się.

##### Pacjenci w podeszłym wieku:

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

##### 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 można się spodziewać zwiększonego stężenia w osoczu. W tej grupie pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

##### Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne zebrano u 9 dzieci w wieku od 10–12 lat oraz u 12 młodych osób, które poddane były stabilnej terapii 400 mg kwetiapiny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu, stosowanej dwa razy na dobę. W stanie stacjonarnym, unormowane zależnie od dawki stężenie w osoczu związku macierzystego, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (10–17 lat) było zbliżone do obserwowanego u pacjentów dorosłych, jednakże C<sub>max</sub> u dzieci było na poziomie wyższego końca zakresu obserwowanego u dorosłych. AUC i C<sub>max</sub> czynnego metabolitu, N-dealkilokwetiapiny, były większe i wynosiły odpowiednio około 62% i 49% u dzieci (10–12 lat) i odpowiednio około 28% i 14% u młodzieży (13–17 lat), w porównaniu z dorosłymi.

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

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

Brak dowodów na genotoksyczność w serii badań *in vitro* i *in vivo*. U zwierząt laboratoryjnych, w przypadku klinicznie istotnego poziomu ekspozycji obserwowano następujące odchylenia, których dotychczas nie potwierdzono w długookresowych badaniach klinicznych:

U szczurów obserwowano odkładanie się barwnika w gruczole tarczowym, a u makaków jawajskich *Cynomolgus* przerost komórek pęcherzyków tarczycy, zmniejszenie stężenia T<sub>3</sub> w surowicy, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek; u psów dochodziło do zmętnienia soczewki oka i zaćmy (patrz punkt 5.1).

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### **Rdzeń tabletki**

Hypromeloza 2910

Hypromeloza 2208

Celuloza mikrokrystaliczna

Sodu cytrynian bezwodny

Magnezu stearynian

#### **Otoczka tabletki**

Tytanu dwutlenek (E171)

Hypromeloza 2910

Makrogol/PEG 400

Polisorbat 80

Żelaza tlenek żółty (E172) (tylko 50 mg, 200 mg, 300 mg)

Żelaza tlenek czerwony (E172) (tylko 50 mg, 200 mg, 300 mg)

Żelaza tlenek czarny (E172) (tylko 50 mg, 300 mg)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

#### **Blister**

3 lata

#### **Pojemnik HDPE**

2 lata



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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego

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

- Bliстер PVC/Aclar – Aluminium w tekturowym pudełku:

50 mg: 10, 10x1 (dawka pojedyncza w perforowanym blistrze), 30, 30x1 (dawka pojedyncza w perforowanym blistrze), 60 lub 60x1 (dawka pojedyncza w perforowanym blistrze); tabletki o przedłużonym uwalnianiu

150 mg: 30, 30x1 (dawka pojedyncza w perforowanym blistrze), 60, 60x1 (dawka pojedyncza w perforowanym blistrze); tabletki o przedłużonym uwalnianiu

200 mg: 10, 10x1 (dawka pojedyncza w perforowanym blistrze), 30, 30x1 (dawka pojedyncza w perforowanym blistrze), 60 lub 60x1 (dawka pojedyncza w perforowanym blistrze), 100 lub 100x1 (dawka pojedyncza w perforowanym blistrze); tabletki o przedłużonym uwalnianiu

300 mg: 10, 10x1 (dawka pojedyncza w perforowanym blistrze), 30, 30x1 (dawka pojedyncza w perforowanym blistrze), 60 lub 60x1 (dawka pojedyncza w perforowanym blistrze), 100 lub 100x1 (dawka pojedyncza w perforowanym blistrze); tabletki o przedłużonym uwalnianiu

400 mg: 10, 10x1 (dawka pojedyncza w perforowanym blistrze), 30, 30x1 (dawka pojedyncza w perforowanym blistrze), 60 lub 60x1 (dawka pojedyncza w perforowanym blistrze), 100 lub 100x1 (dawka pojedyncza w perforowanym blistrze); tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

- Pojemnik HDPE zawierający 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

Mylan Ireland Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13  
Irlandia

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

Etiagen XR, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu: 22314

Etiagen XR, 150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu: 22315

Etiagen XR, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu: 22316

Etiagen XR, 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu: 22317

Etiagen XR, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu: 22318

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 luty 2015

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