

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ketilept Retard, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Ketilept Retard, 150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Ketilept Retard, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Ketilept Retard, 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Ketilept Retard, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki Ketilept Retard, 50 mg zawiera 50 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletki zawiera 14 mg laktozy (bezwodnej).  
Jedna tabletki Ketilept Retard, 150 mg zawiera 150 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletki zawiera 42 mg laktozy (bezwodnej).  
Jedna tabletki Ketilept Retard, 200 mg zawiera 200 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletki zawiera 56 mg laktozy (bezwodnej).  
Jedna tabletki Ketilept Retard, 300 mg zawiera 300 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletki zawiera 85 mg laktozy (bezwodnej).  
Jedna tabletki Ketilept Retard, 400 mg zawiera 400 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletki zawiera 113 mg laktozy (bezwodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Ketilept Retard, 50 mg: białe lub białawe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 7,1 mm i grubości 3,2 mm z wytłoczeniem „50” po jednej stronie.

Ketilept Retard, 150 mg: białe lub białawe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki o długości 13,6 mm, szerokości 6,6 mm i grubości 4,2 mm z wytłoczeniem „150” po jednej stronie.

Ketilept Retard, 200 mg: białe lub białawe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki o długości 15,2 mm, szerokości 7,7 mm i grubości 4,8 mm z wytłoczeniem „200” po jednej stronie.

Ketilept Retard, 300 mg: białe lub białawe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki o długości 18,2 mm, szerokości 8,2 mm i grubości 5,4 mm z wytłoczeniem „300” po jednej stronie.

Ketilept Retard, 400 mg: białe lub białawe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki o długości 20,7 mm, szerokości 10,2 mm i grubości 6,3 mm z wytłoczeniem „400” po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Ketilept Retard jest wskazany:

- w leczeniu schizofrenii
- w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego:
  - w leczeniu epizodów maniакаlnych o umiarkowanym i dużym nasileniu w przebiegu

- zaburzenia afektywnego dwubiegunowego
- w leczeniu epizodów ciężkiej depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego
  - w zapobieganiu nawrotom epizodów maniакаlnych i depresji u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, u których uzyskano wcześniej reakcję na leczenie kwetiapiną.
- w leczeniu epizodów ciężkiej depresji u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, jako terapia wspomagająca, jeśli odpowiedź na monoterapię przeciwdepresyjną była niewystarczająca (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 wskazania schemat dawkowania jest inny. Należy dopilnować, aby pacjenci otrzymali dokładne informacje dotyczące dawkowania odpowiedniego dla ich choroby.

### **Dorośli**

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

Ketilept Retard należy podawać przynajmniej jedną godzinę przed posiłkiem. Dawka dobowa początkowa to 300 mg dnia 1. i 600 mg dnia 2. Zalecana dobowa dawka to 600 mg, jednak w klinicznie uzasadnionych przypadkach dawkę można zwiększyć do 800 mg na dobę. Dawka powinna być dostosowana, w zakresie dawek skutecznych od 400 mg do 800 mg dobę, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie. Nie ma konieczności zmiany dawkowania podczas terapii podtrzymującej w schizofrenii.

#### **Leczenie epizodów ciężkiej depresji związanych z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym**

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

#### **Zapobieganie nawrotom u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym**

Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie produktem Ketilept Retard zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, powinni kontynuować przyjmowanie produktu Ketilept Retard w tej samej dawce przed snem, aby zapobiegać nawrotom epizodów maniакаlnych, maniакаlno-depresyjnych i depresyjnych. Dawka produktu Ketilept Retard 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 najmniejszą skuteczną dawkę.

#### **Terapia wspomagająca w leczeniu ciężkiej depresji u pacjentów z ciężkim zaburzeniem depresyjnym**

Ketilept Retard powinien być stosowany przed snem. Dawka dobowa początkowa wynosi 50 mg dnia 1. i 2. oraz 150 mg dnia 3. i 4. W krótkotrwałych badaniach klinicznych działanie przeciwdepresyjne obserwowano po dawkach 150 mg i 300 mg na dobę w terapii wspomagającej (z amitryptyliną, bupropionem, cytalopramem, duloksetyną, escytaalopramem, 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 stosowaniu produktu w większych dawkach.

Dlatego lekarz powinien zapewnić stosowanie najmniejszej skutecznej dawki, zaczynając leczenie od 50 mg na dobę. Decyzja o zwiększeniu dawki ze 150 mg do 300 mg na dobę powinna być oparta na indywidualnej ocenie stanu pacjenta.

#### ***Zmiana terapii z kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu:***

W celu ułatwienia dawkowania pacjentom stosującym kwetiapinę o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach podzielonych możliwa jest zmiana terapii na produkt Ketilept Retard podając równoważność całkowitej dawki dobowej raz na dobę.

Konieczne może być indywidualne dostosowanie dawki.

#### ***Osoby w podeszłym wieku:***

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

U pacjentów w podeszłym wieku z epizodami ciężkiej depresji w przebiegu ciężkiego zaburzenia depresyjnego leczenie należy rozpocząć od dawki 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, zaczynając od 50 mg na dobę. Jeśli w oparciu o indywidualną ocenę stanu pacjenta konieczne jest zwiększenie dawki do 300 mg na dobę, nie powinno to nastąpić 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***

Ketilept Retard nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych uzasadniających stosowanie w tej grupie wiekowej. Dane uzyskane w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo zostały przedstawione 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 Ketilept Retard należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowej fazie leczenia. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpocząć od dawki dobowej wynoszącej 50 mg. Dawkę można zwiększać o 50 mg na dobę, aż do dawki skutecznej, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

#### **Sposób stosowania**

Ketilept Retard należy stosować raz na dobę, bez jedzenia. Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich dzielić, żuć ani kruszyć.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którykolwiek substancję pomocniczą wymienioną w

punkcie 6.1.

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

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

Ponieważ Ketiaptin Retard stosowany jest w różnych wskazaniach, profil bezpieczeństwa powinien być określany w oparciu o indywidualne rozpoznanie u pacjenta i podawaną dawkę.

Nie ustalono długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w leczeniu wspomagającym u pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi, 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 w wieku poniżej 18 lat, gdyż nie ma danych przemawiających za stosowaniem leku w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne wykazały, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa określonego u osób dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre zdarzenia niepożądane występowały z większą częstością u dzieci i młodzieży niż u dorosłych (zwiększony apetyt, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa i omdlenia) lub mogą mieć różne następstwa u dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe i drażliwość), stwierdzono też jeden objaw uprzednio nie obserwowany w badaniach u osób dorosłych (zwiększenie ciśnienia krwi). U dzieci i młodzieży obserwowano również zmiany w badaniach czynności tarczycy.

Ponadto, długotrwałe bezpieczeństwo terapii kwetiapiną na wzrost i dojrzewanie badano nie dłużej niż przez 26 tygodni. Nie są znane długotrwałe skutki leczenia w odniesieniu do rozwoju poznawczego i behawioralnego.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych wśród dzieci i młodzieży, stosowanie kwetiapiny wiązało się ze zwiększoną częstością objawów pozapiramidowych w porównaniu z otrzymującymi placebo pacjentami ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (patrz punkt 4.8).

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

Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej remisji. W związku z tym, że w ciągu kilku lub kilkunastu pierwszych tygodni leczenia może nie być poprawy, pacjentów należy starannie obserwować do czasu, aż poprawa nastąpi. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnej fazie zdrowienia.

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 zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia

myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych, stosowanych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne.

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

W krótkotrwałych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z samobójstwami u młodych dorosłych pacjentów (poniżej 25 lat), leczonych kwetiapiną w porównaniu z otrzymującymi placebo (odpowiednio 3,0% vs 0%). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi biorących udział w badaniach klinicznych ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych u młodych pacjentów (poniżej 25. roku życia) wynosiło 2,1% (3/144) dla kwetiapiny i 1,3% (1/75) dla placebo.

#### ***Niewłaściwe stosowanie i nadużywanie***

Zostały zgłoszone przypadki niewłaściwego stosowania i nadużywania. Należy zachować ostrożność przy przepisywaniu kwetiapiny pacjentom z nadużywaniem alkoholu lub narkotyków w wywiadzie.

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

Ze względu na obserwowane ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmian masy ciała, stężenia glukozy (hiperglikemia) i lipidów we krwi, co stwierdzano w badaniach klinicznych, w momencie rozpoczynania leczenia należy sprawdzić parametry metaboliczne pacjentów i regularnie kontrolować zmiany tych parametrów w czasie trwania leczenia. W razie pogorszenia wartości tych parametrów należy wdrożyć odpowiednie postępowanie kliniczne (patrz również punkt 4.8).

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

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

Stosowanie kwetiapiny wiązało się z rozwojem akatyzi, charakteryzującej się subiektywnie odczuwanym, nieprzyjemnym lub przykrym uczuciem pobudzenia psychoruchowego, które często związane jest z niemożnością siedzenia lub stania w bezruchu. 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 przedmiotowe i podmiotowe objawy późnych dyskinez, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kwetiapiny. Objawy dyskinez późnych mogą się pogłębić lub rozwinąć po przerwaniu terapii (patrz punkt 4.8).

### ***Senność i zawroty głowy***

Leczenie kwetiapiną było związane z sennością oraz innymi objawami, takimi jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych, dotyczących leczenia pacjentów z epizodami depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym i ciężkich zaburzeniach depresyjnych objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały głównie łagodne do umiarkowanego nasilenie. Pacjenci z depresją w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego oraz pacjenci z ciężkimi epizodami depresji w ciężkich zaburzeniach depresyjnych, 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 (upadki), szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego należy poradzić pacjentom zachowanie ostrożności do czasu, aż czasu poznania reakcji organizmu na możliwe działania leku.

Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznanymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyniowymi mózgu lub innymi stanami mogącymi predysponować do niedociśnienia. W razie wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wolniejsze jej zwiększanie, zwłaszcza u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

### ***Zespół bezdechu śródsewnego***

U pacjentów przyjmujących kwetiapinę obserwowano występowanie zespołu bezdechu śródsewnego (ZBS). Lek powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów otrzymujących równolegle inne leki działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy oraz u osób, u których w wywiadzie stwierdzano podwyższone ryzyko ZBS (zaliczamy tu mężczyzn oraz osoby z nadwagą/otyłe).

### ***Napady drgawkowe***

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nie stwierdzano różnicy w częstości występowania napadów drgawkowych u osób otrzymujących kwetiapinę lub placebo. Brak danych na temat takich napadów u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zaleca się ostrożność w przypadku leczenia pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

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

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

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

W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów  $<0,5 \times 10^9/l$ ). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła w ciągu kilku miesięcy po rozpoczęciu terapii kwetiapiną. Brak wyraźnej zależności od dawki. Z doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu wynika, że niektóre przypadki zakończyły się zgonem. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka neutropenii są: mała liczba białych krwinek (ang. *White Blood Cell* WBC) 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 pacjenta pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia oraz kontrolować liczbę neutrofilów (dopóki ich liczba nie przekroczy  $1,5 \times 10^9/l$ ) (patrz punkt 5.1).

U pacjentów zgłaszających się z infekcją lub gorączką należy wziąć pod uwagę neutropenię, szczególnie przy braku ewidentnych czynników predysponujących, i wdrożyć odpowiednie postępowanie kliniczne.

Pacjentom należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali występowanie objawów, które mogłyby świadczyć o agranulocytozie lub zakażeniu (np. gorączka, osłabienie, senność lub ból gardła) w jakimkolwiek momencie terapii kwetiapiną. U takich chorych należy bezzwłocznie zbadać liczbę białych krwinek i bezwzględną liczbę neutrofilów (*absolute neutrophil count*; ANC), szczególnie przy braku czynników predysponujących.

#### ***Działanie antycholinergiczne (na receptory muskarynowe):***

Norkwetiapina, aktywny metabolit kwetiapiny, wykazuje średnie do wysokiego powinowactwo do wielu podtypów receptorów muskarynowych. Ma to swój udział w działaniach niepożądanych obserwowanych przy stosowaniu leku w zalecanych dawkach ale równoległe z innymi lekami o działaniu antycholinergicznym, jak również przy przedawkowaniu. Kwetiapina powinna być stosowana ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki o działaniu anty-cholinergicznym (na receptory muskarynowe), jak również u tych z rozpoznaniem zatrzymania moczu, istotnego klinicznie przerostu stercza, niedrożności/podniedrożności jelit, podwyższonym ciśnieniem śródgałkowym lub jaskrą z wąskim kątem przesączania obecnie lub w wywiadzie. (patrz punkty 4.5, 4.8, 5.1 i 4.9.)

#### ***Interakcje***

Patrz także punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnymi induktorami enzymów wątrobowych, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, znacząco zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność terapii kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe terapię kwetiapiną można rozpocząć, jeśli w opinii lekarza korzyści wynikające ze stosowania kwetiapiny przeważają nad ryzykiem związanym z przerwaniem stosowania induktorów enzymów wątrobowych. Ważne, aby jakiegokolwiek zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywane były stopniowo, i, jeśli jest to konieczne, zastąpić go lekiem nieindukującym enzymów wątrobowych (np. walproinian sodu).

#### ***Masa ciała***

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

#### ***Hiperglikemia***

Rzadko zgłaszano przypadki hiperglikemii i (lub) rozwoju bądź nasilenia cukrzycy, której czasem towarzyszyła kwasica ketonowa lub śpiączka, w tym kilka przypadków zakończonych zgonem (patrz punkt 4.8). Niekiedy donoszono o wcześniejszym zwiększeniu masy ciała, co mogło być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych. Pacjenci stosujący jakiegokolwiek 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 czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy powinni być regularnie kontrolowani pod kątem pogorszenia kontroli stężenia glukozy. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

### ***Lipidy***

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

### ***Wydłużenie odstępu QT***

W badaniach klinicznych i podczas stosowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie stwierdzano trwałego wydłużenia odstępu QT związanego z podawaniem kwetiapiny. Po wprowadzeniu do obrotu obserwowano wydłużenie odcinka QT w przypadku stosowania dawek terapeutycznych ( patrz punkt 4.8) i w przypadku przedawkowania (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina zalecana jest pacjentom z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Ostrożność zalecana jest również, jeśli kwetiapina stosowana jest jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstępn QT, lekami neuroleptycznymi, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

### ***Kardiomiopatia i zapalenie mięśnia serca***

Kardiomiopatię i zapalenie mięśnia sercowego opisywano w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu, jednak związek przyczynowo-skutkowy z kwetiapiną nie został ustalony. U pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii lub zapalenia mięśnia sercowego należy zweryfikować zasadność leczenia kwetiapiną.

### ***Objawy odstawienia***

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

### ***Pacjenci w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych***

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

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

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

### ***Zaburzenia połykania***



Podczas stosowania kwetiapiny obserwowano przypadki dysfagii (patrz punkt 4.8). Kwetiapinę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc.

#### ***Zaparcie i niedrożność jelit***

Zaparcie stanowi czynnik ryzyka niedrożności jelit. Podczas stosowania kwetiapiny opisywano występowanie zaparć i niedrożności jelit (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane), w tym przypadki zakończone zgonem u chorych zagrożonych zwiększonym ryzykiem niedrożności jelit, między innymi u osób, które otrzymują wiele leków spowalniających perystaltykę jelit i (lub) mogą nie zgłaszać objawów związanych z zaparciami. Pacjenci z niedrożnością jelit wymagają ścisłego monitorowania i pilnego leczenia.

#### ***Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)***

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych raportowano przypadki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ). Ponieważ u pacjentów stosujących leki przeciwpsychotyczne często występują czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka ŻChZZ przed i podczas terapii kwetiapiną oraz podjąć działania zapobiegające wystąpieniu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych.

#### ***Zapalenie trzustki***

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu opisywano zapalenie trzustki. Wśród zgłoszeń po wprowadzeniu leku do obrotu, (choć nie wszystkie przypadki były obciążone czynnikami ryzyka) u wielu pacjentów stwierdzano czynniki o znanym związku z zapaleniem trzustki, takie jak zwiększone stężenie triglicerydów (patrz punkt 4.4), kamicy żółciową i spożywanie alkoholu.

#### ***Dodatkowe informacje***

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

#### ***Laktoza***

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu Ketilept Retard zawierają laktozę. W związku z tym pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego leku.

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

Ze względu na wpływ kwetiapiny na czynność ośrodkowego układu nerwowego, należy zachować ostrożność podczas podawania kwetiapiny jednocześnie z innymi produktami leczniczymi działającymi na ośrodkowy układ nerwowy i z alkoholem.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów otrzymujących inne leki o działaniu antycholinergicznym (na receptory muskarynowe) (patrz punkt 4.4).

Za metabolizm kwetiapiny odpowiedzialny jest głównie izoenzym CYP3A4 układu cytochromu P450. W badaniu interakcji u zdrowych ochotników jednoczesne podawanie kwetiapiny w dawce 25 mg i ketokonazolu – inhibitora CYP3A4, powodowało 5-8-krotne zwiększenie wartości AUC kwetiapiny. Z tego względu jednoczesne stosowanie kwetiapiny z inhibitorami CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się też spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia kwetiapiną.

W badaniach z wielokrotnym stosowaniem dawek leku, oceniających farmakokinetykę kwetiapiny podawanej przed leczeniem i w czasie leczenia karbamazepiną (znany induktor enzymów wątrobowych), jednoczesne podawanie karbamazepiny w sposób istotny zwiększało klirens kwetiapiny. Zwiększenie klirensu zmniejszyło układową ekspozycję na kwetiapinę (ocenioną na podstawie pola pod krzywą stężenia leku w czasie [AUC]) do około 13 % ekspozycji stwierdzonej w

czasie podawania samej kwetiapiny, choć u niektórych pacjentów obserwowano jeszcze silniejszy efekt. W wyniku tych interakcji, stężenie leku w osoczu może się zmniejszyć, co może wpływać na skuteczność terapii kwetiapiną. Równoczesne podawanie kwetiapiny razem z fenytoiną (innym induktorem enzymów mikrosomalnych) prowadziło do znacznego zwiększenia klirensu kwetiapiny o około 450%. U pacjentów otrzymujących lek o działaniu indukującym enzymy wątrobowe, rozpoczęcie terapii kwetiapiną powinno następować wyłącznie wówczas, jeżeli lekarz uzna, że korzyści z zastosowania kwetiapiny przewyższają ryzyko odstawienia induktora enzymów wątrobowych. Ważne, aby jakkolwiek zmianę substancji indukującej wprowadzać stopniowo, a jeżeli to konieczne, należy ją zamienić na substancję bez właściwości indukujących (np. walproinian sodu) (patrz punkt 4.4).

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

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmieniała się istotnie w przypadku jednoczesnego zastosowania leków przeciwpsychotycznych, tj. rysperydonu lub haloperydolu. Jednoczesne podawanie kwetiapiny i tiorydazyny powoduje zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmieniała się podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną.

Farmakokinetyka litu nie zmieniała się podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną.

W trwającym 6 tygodni badaniu z randomizacją, porównującym lit i kwetiapinę z placebo i kwetiapiną u dorosłych pacjentów z ostrą manią, obserwowano częstsze występowanie objawów pozapiramidowych (szczególnie drżenia), senności i zwiększenia masy ciała w grupie otrzymującej kwetiapinę i lit w porównaniu z grupą, w której kwetiapina była stosowana z placebo (patrz punkt 5.1).

Farmakokinetyka walproinianu sodu i kwetiapiny nie ulegały znaczącym klinicznie zmianom przy jednoczesnym podawaniu tych leków. W retrospektywnym badaniu obejmującym dzieci i młodzież, u których stosowano walproinian, kwetiapinę lub oba te leki, stwierdzono większą częstość występowania leukopenii i neutropenii w grupie terapii skojarzonej w porównaniu z grupami otrzymującymi monoterapię.

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

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

Istnieją doniesienia o fałszywie dodatnich wynikach testów immunoenzymatycznych, wykrywających metadon i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne u pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Zaleca się potwierdzenie wątpliwych wyników przesiewowych testów immunoenzymatycznych odpowiednią metodą chromatograficzną.

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

##### Ciąża

##### *Pierwszy trymestr*

Umiarkowana ilość opublikowanych danych dotyczących ekspozycji na lek w czasie ciąży (tj. między 300 a 1000 ukończonych ciąż), w tym raporty indywidualne i badania obserwacyjne nie wskazują na zwiększone ryzyko wad rozwojowych na skutek leczenia. Na podstawie wszystkich dostępnych danych nie można jednak wyciągnąć ostatecznych wniosków. Badania na zwierzętach wykazywały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W związku z tym kwetiapinę w czasie ciąży

można stosować tylko wtedy, gdy korzyści uzasadniają możliwe ryzyko.

#### *Trzeci trymestr*

Noworodki matek stosujących leki przeciwpsychotyczne (w tym kwetiapinę) w trzecim trymestrze ciąży są w grupie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zaburzeń pozapiramidowych i (lub) objawów odstawienia, o różnym nasileniu i czasie trwania po urodzeniu. Obserwowano pobudzenie, wzmożone lub osłabione napięcie mięśniowe, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub trudności w karmieniu. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie kontrolowane.

#### Karmienie piersią

Bardzo ograniczone dane z opublikowanych doniesień okazały się niejednoznaczne w odniesieniu do przenikania kwetiapiny stosowanej w dawkach leczniczych do mleka kobiecego. Wobec braku jednoznacznych danych należy podjąć decyzję, czy zrezygnować z karmienia piersią, czy przerwać terapię kwetiapiną, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z terapii dla kobiety.

#### Płodność

Nie oceniano wpływu kwetiapiny na płodność u ludzi. Obserwowano objawy związane ze zwiększonymi stężeniami prolaktyny u szczurów, ale nie odnoszą się one bezpośrednio do ludzi (patrz punkt 5.3 Dane przedkliniczne).

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

Ponieważ kwetiapina wywiera wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, może zaburzać wykonywanie czynności wymagających skupienia uwagi. Dlatego też należy ostrzec pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, dopóki nie jest znana indywidualna wrażliwość pacjenta na lek.

### **4.8 Działania niepożądane**

Najczęściej zgłaszanymi polekowymi reakcjami niepożądanymi (*Adverse Drug Reactions*; ADR) przy stosowaniu kwetiapiny ( $\geq 10\%$ ) są:

senność, bóle głowy, zawroty głowy, suchość w ustach, objawy z odstawienia (po przerwaniu leczenia), zwiększone stężenia triglicerydów w surowicy, zwiększone stężenia cholesterolu całkowitego (głównie cholesterolu LDL), zmniejszone stężenia cholesterolu HDL, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i objawy pozapiramidowe.

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

Częstość działań niepożądanych związanych z terapią kwetiapiną przedstawiono w tabeli poniżej (tabela 1.) według formatu zalecanego przez Radę Międzynarodowych Towarzystw Medycznych (Council for International Organizations of Medical Sciences; CIOMS III) (Grupa Robocza CIOMS III 1995).

#### **Tabela 1. Reakcje niepożądane związane z terapią kwetiapiną**

Działania niepożądane obserwowane w czasie stosowania kwetiapiny wymieniono 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 ( $< 1/10\ 000$ ), nieznaną (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja	Bardzo często	Często	Niezbyt	Rzadko	Bardzo	Niezna
--------------	---------------	--------	---------	--------	--------	--------

<b>a układowo-narządowa</b>			<b>często</b>		<b>rzadko</b>	<b>na</b>
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny <sup>22</sup>	Leukopenia <sup>1,28</sup> zmniejszona liczba neutrofilów, zwiększona liczba eozynofilów <sup>27</sup>	Neutropenia <sup>1</sup> , Trombocytopenia Niedokrwistość Zmniejszenie liczby płytek <sup>13</sup>	Agranulocytoza <sup>26</sup>		
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			Nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skórne)		Reakcja anafilaktyczna <sup>5</sup>	
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>		Hiperprolaktynemia <sup>15</sup> zmniejszenie stężenia całkowitej T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , wolnej T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , 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	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zwiększenie stężenia triglicerydów w osoczu <sup>10,30</sup> Zwiększenie całkowitego cholesterolu (głównie cholesterolu LDL) <sup>11,30</sup> Zmniejszenie cholesterolu HDL <sup>17,30</sup> , zwiększenie masy ciała <sup>8,30</sup>	Zwiększone łaknienie, zwiększenie stężenia glukozy we krwi do wartości hiperglikemicznych <sup>6,30</sup>	Hiponatremia <sup>19</sup> , cukrzyca <sup>1,5</sup> , Zaostrzenie wcześniej istniejącej cukrzycy	Zespół metaboliczny <sup>29</sup>		
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Dziwne sny i koszmary senne, myśli i zachowania samobójcze <sup>20</sup>		Somnambulizm i powiązane z nim reakcje takie jak mówienie przez sen i		

				zespół jedzenia nocnego		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Zawroty głowy <sup>4,16</sup> , senność <sup>2,16</sup> , bóle głowy, objawy pozapiramidowe <sup>1,21</sup>	Dyzartia	Drgawki <sup>1</sup> zespół niespokojnych nóg, późne dyskinezy <sup>1,5</sup> , omdlenie <sup>4,16</sup>			
<i>Zaburzenia oka</i>		Niewyraźne widzenie				
<i>Zaburzenia serca</i>		Tachykardia <sup>3</sup> , kołatanie <sup>23</sup>	Wydłużenie odstępu QT <sup>1,12,18</sup> , bradykardia <sup>32</sup>			
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Niedociśnienie ortostatyczne <sup>4,16</sup>		Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa <sup>1</sup>		
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		Duszność <sup>23</sup>	Zapalenie błony śluzowej nosa			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Zaparcia, niestrawność, wymioty <sup>25</sup>	Zaburzenia połykania <sup>7</sup>	Zapalenie trzustki <sup>1</sup> , zaparcia, niedrożność jelit		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) <sup>3</sup> Zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy we krwi <sup>3</sup>	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT) <sup>3</sup>	Żółtaczka <sup>5</sup> , zapalenie wątroby		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>				Obrzęk naczynioruchowy <sup>5</sup> , zespół		Toksyczne martwicze oddziela

					Stevens-Johnson <sup>5</sup>	nie się naskórka, rumień wielopostaciowy; Wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>					Rabdomiolyza	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			Zatrzymanie moczu			
<i>Ciąża, połóg i okres poporodowy</i>						Zespół odstawienia u noworodka <sup>31</sup>
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			Zaburzenia seksualne	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia miesiączkowania		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Objawy odstawienne <sup>1,9</sup>	Niewielkie osłabienie, obrzęki obwodowe, rozdrażnienie, gorączka		Złośliwy zespół neuroleptyczny <sup>1</sup> , hipotermia		
<i>Badania diagnostyczne</i>				Zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej we krwi <sup>14</sup>		

- <sup>(1)</sup> Patrz punkt 4.4.
- <sup>(2)</sup> W ciągu pierwszych dwóch tygodni może wystąpić senność, która najczęściej ustępuje w ciągu dalszego leczenia kwetiapiną.
- <sup>(3)</sup> U niektórych pacjentów, którym podawano kwetiapinę, obserwowano zwiększenie (od wartości prawidłowych do  $\geq 3$  x górnej granicy normy [GGN] w dowolnym czasie) aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) lub gamma-GT w surowicy. Zmiany te zwykle ustępowały podczas dalszego leczenia kwetiapiną.
- <sup>(4)</sup> Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych o działaniu blokującym receptory alfa-1-adrenergiczne, kwetiapina często wywołuje objawy niedociśnienia ortostatycznego, przebiegającego z uczuciem zawrotów głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów z omdleniem, w szczególności w trakcie wstępnego okresu zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).
- <sup>(5)</sup> Częstości tych działań niepożądanych obliczono wyłącznie na podstawie danych z okresu po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu i dotyczących leku w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.
- <sup>(6)</sup> Przynajmniej jeden pomiar - stężenie glukozy na czczo  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) lub po posiłku  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l).
- <sup>(7)</sup> Nasilenie częstości zaburzeń połykania w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do grupy placebo obserwowano wyłącznie w badaniach klinicznych dotyczących depresji związanej z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym.
- <sup>(8)</sup> Na podstawie  $>7\%$  zwiększenia masy ciała od masy wyjściowej. Występuje głównie w pierwszych tygodniach terapii u dorosłych.
- <sup>(9)</sup> Poniższe objawy odstawienia obserwowano najczęściej w krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących monoterapii, które oceniały objawy z odstawienia: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość występowania tych działań niepożądanych w sposób znaczący zmniejszała się po 1 tygodniu od przerwania podawania leku.
- <sup>(10)</sup> Triglicerydy  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l (pacjenci  $\geq 18$  lat) lub  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l (pacjenci  $< 18$  lat) przynajmniej jeden raz.
- <sup>(11)</sup> Cholesterol  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l (pacjenci  $\geq 18$  lat) lub  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l (pacjenci  $< 18$  lat) co najmniej w jednym badaniu. Bardzo często obserwowano zwiększenie stężenia cholesterolu LDL  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l). Średnia zmiana wśród pacjentów, którzy mieli takie zwiększenie wynosiła 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).
- <sup>(12)</sup> Patrz tekst poniżej.
- <sup>(13)</sup> Płytki krwi  $\leq 100 \times 10^9/l$  w co najmniej w jednym badaniu.
- <sup>(14)</sup> Na podstawie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych, zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej we krwi niezwiązany ze złośliwym zespołem neuroleptycznym.
- <sup>(15)</sup> Stężenia prolaktyny (pacjenci  $> 18$  lat):  $> 20$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 869,56$  pmol/l) mężczyźni;  $> 30$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 1304,34$  pmol/l) kobiety; w każdym czasie.
- <sup>(16)</sup> Może prowadzić do upadków.
- <sup>(17)</sup> Cholesterol HDL:  $< 40$  mg/dl (1,025 mmol/l) mężczyźni;  $< 50$  mg/dl (1,282 mmol/l) kobiety, w każdym czasie.
- <sup>(18)</sup> Częstość występowania u pacjentów, u których następuje wydłużenie odstępu QT z  $< 450$  milisekund do  $\geq 450$  milisekund z  $\geq 30$  milisekundowym wzrostem. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących stosowania kwetiapiny średnia zmiana i częstość u pacjentów z klinicznie znaczącym przesunięciem odcinka QT były podobne w grupach przyjmujących kwetiapinę i placebo.
- <sup>(19)</sup> Co najmniej jeden epizod zmiany stężenia w zakresie od  $> 132$  mmol/l do  $\leq 132$  mmol/l
- <sup>(20)</sup> Podczas terapii kwetiapiną lub zaraz po przerwaniu stosowania leku obserwowano przypadki wyobrażeń i zachowań samobójczych (patrz punkty 4.4 i 5.1).
- <sup>(21)</sup> Patrz punkt 5.1.
- <sup>(22)</sup> U 11% pacjentów biorących udział we wszystkich, włączając otwarte, badaniach nad kwetiapiną, zaobserwowano przynajmniej jeden przypadek zmniejszenia stężenia hemoglobiny do  $\leq 13$  g/dl (8,07 mmol/l) u mężczyzn i  $\leq 12$  g/dl (7,45 mmol/l) u kobiet. U tych pacjentów średnie maksymalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny za każdym razem wynosiło -1,50 g/dl.

<sup>(23)</sup> Te doniesienia często dotyczą sytuacji, w których dochodzi do tachykardii, zawrotów głowy, ortostatycznych spadków ciśnienia i (lub) w przypadku wcześniej istniejących chorób serca lub układu oddechowego.

<sup>(24)</sup> W oparciu o odchylenia od prawidłowych wartości wyjściowych do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym czasie od punktu wyjściowego we wszystkich badaniach. Zmiany w stężeniu całkowitej T<sub>4</sub>, wolnej T<sub>4</sub>, całkowitej T<sub>3</sub> i wolnej T<sub>3</sub> określane są jako <0,8 x LLN (dolnej granicy normy w pmol/L) a zmiany w stężeniu TSH jako >5 mIU/L w dowolnym momencie.

<sup>(25)</sup> W oparciu o zwiększoną częstość wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku (≥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 w trakcie leczenia i na podstawie pacjentów z ciężką neutropenią (<0,5 x 10<sup>9</sup>/l) i zakażeniem we wszystkich badaniach klinicznych kwetiapiny (patrz punkt 4.4).

<sup>(27)</sup> W oparciu o odchylenia od prawidłowych wartości wyjściowych do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym czasie od punktu wyjściowego we wszystkich badaniach. Zmiany liczby eozynofili określa się jako >1 x 10<sup>9</sup> komórek/L w dowolnym momencie.

<sup>(28)</sup> W oparciu o odchylenia od prawidłowych wartości wyjściowych do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym czasie od punktu wyjściowego we wszystkich badaniach. Zmiany liczby białych krwinek określa się jako ≤3 x 10<sup>9</sup> komórek/L w dowolnym momencie.

<sup>(29)</sup> W oparciu o zgłoszenia działań niepożądanych w postaci zespołu metabolicznego ze wszystkich badań klinicznych z kwetiapiną.

<sup>(30)</sup> W badaniach klinicznych u niektórych pacjentów obserwowano pogorszenie więcej niż jednego z parametrów metabolicznych, takich jak masa ciała, stężenie glukozy i lipidów (patrz punkt 4.4).

<sup>(31)</sup> Patrz punkt 4.6.

<sup>(32)</sup> Może występować w momencie lub wkrótce po włączeniu leczenia i wiązać się z hipotonią i/lub omdleniem. Częstość występowania określono na podstawie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych o charakterze bradykardii i zdarzeń pokrewnych we wszystkich badaniach klinicznych z kwetiapiną.

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

## Dzieci i młodzież

Te same działania niepożądane opisane powyżej dla pacjentów dorosłych należy uwzględnić u dzieci i młodzieży. Poniżej przedstawiono podsumowanie działań niepożądanych występujących z większą częstością u dzieci i młodzieży (10-17 lat) niż u pacjentów dorosłych oraz działania niepożądane, które nie zostały zidentyfikowane u dorosłych.

### Tabela 2. Polekowe reakcje niepożądane u dzieci i młodzieży związane z terapią kwetiapiną, występujące z większą częstością niż u dorosłych lub niestwierdzone w populacji dorosłych.

Częstość występowania działań niepożądanych uszeregowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	zwiększenie stężenia prolaktyny <sup>1</sup>	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zwiększone łaknienie	
Zaburzenia układu nerwowego	objawy pozapiramidowe <sup>3,4</sup>	Omdlenie
Zaburzenia naczyniowe	Zwiększone ciśnienie 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		Drażliwość <sup>3</sup>

<sup>(1)</sup> Stężenie prolaktyny (pacjenci <18 lat): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) mężczyźni; >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) kobiety; w każdym czasie. Zwiększenie stężenia prolaktyny >100 µg/l występował u mniej niż 1% pacjentów.

<sup>(2)</sup> Na podstawie przesunięcia klinicznie istotnych wartości progowych (według kryteriów Narodowych Instytutów Zdrowia - *National Institutes of Health*) lub zwiększenia >20 mmHg dla skurczowego lub >10 mmHg rozkurczowego ciśnienia krwi w każdym czasie w dwóch krótkich (3-6 tygodni) badaniach z grupą kontrolną placebo u dzieci i młodzieży.

<sup>(3)</sup> Uwaga: częstość jest zgodna z obserwowaną wśród osób dorosłych, ale drażliwość może mieć odmienne implikacje kliniczne u dzieci i młodzieży w porównaniu z dorosłymi pacjentami.

<sup>(4)</sup> 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.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Generalnie zgłaszane objawy podmiotowe i przedmiotowe były to objawy wynikające z nasilenia znanego farmakologicznego działania substancji, takie jak senność, nadmierne uspokojenie, tachykardia, hipotonia i działanie antycholinergiczne.

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

Pacjenci, u których występuje ciężka choroba układu sercowo-naczyniowego mogą być bardziej narażeni na skutki przedawkowania. (Patrz punkt 4.4: niedociśnienie ortostatyczne).

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.

### **Postępowanie w przypadku przedawkowania**

Nie ma swoistej odtrutki dla kwetiapiny. W przypadkach ciężkiego zatrucia zawsze należy rozważyć możliwość przedawkowania kilku różnych produktów leczniczych. Zaleca się leczenie w oddziale intensywnej opieki medycznej z uzyskaniem i utrzymaniem drożności dróg oddechowych, zapewnieniem właściwej wentylacji i utlenowania, monitorowaniem i podtrzymywaniem czynności

układu krążenia.

Na podstawie ogólnie dostępnego piśmiennictwa, pacjenci z majaczeniem i pobudzeniem oraz wyraźnym zespołem przeciwcholinergicznym mogą być leczeni fizostyginą w dawce 1-2 mg (w warunkach ciągłego monitorowania EKG).

Nie jest to zalecane jako leczenie standardowe z uwagi na potencjalny niekorzystny wpływ fizostygminy na przewodzenie w sercu. Fizostyginę można zastosować, jeśli nie stwierdza się zmian w EKG. Nie należy podawać fizostygminy w przypadkach zaburzeń rytmu serca, bloku serca jakiegokolwiek stopnia lub poszerzenia zespołu QRS.

Chociaż nie badano, jak zapobiegać wchłanianiu po przedawkowaniu leku, płukanie żołądka może być wskazane w ciężkich zatruciach, przeprowadzane, jeśli to możliwe, w ciągu jednej godziny od zażycia leku. Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego.

Oporną na leczenie hipotonię w przypadkach przedawkowania kwetiapiny należy opanowywać odpowiednimi metodami, takimi jak podanie płynów dożylnych i (lub) leki sympatykomimetyczne. Należy unikać adrenaliny i dopaminy, ponieważ w warunkach indukowanej kwetiapiną blokady receptorów alfa pobudzenie receptorów beta może nasilać hipotonię.

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### ***Mechanizm działania***

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej czynny metabolit w organizmie człowieka, norkwetiapina, oddziałują z wieloma receptorami neuroprzekaźnikowymi. Kwetiapina oraz norkwetiapina charakteryzują się powinowactwem do receptorów mózgowych serotoniny (5HT<sub>2</sub>) oraz dopaminy (D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub>). To połączenie antagonistycznego oddziaływania na receptory z bardziej wybiórczym działaniem na receptory 5HT<sub>2</sub> niż receptory D<sub>2</sub>, jak się uważa, przyczynia się do klinicznych właściwości przeciwpsychotycznych i nieznacznego tylko, w porównaniu do typowych leków przeciwpsychotycznych, działania niepożądanego (w postaci wywoływania zaburzeń pozapiramidowych) kwetiapiny. Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują znaczącego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, ale mają duże powinowactwo do receptorów histaminergicznych i alfa1-adrenergicznych oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów alfa2-adrenergicznych. Kwetiapina ma również co najwyżej niewielkie powinowactwo do kilku typów receptorów muskarynowych, za to norkwetiapina wiąże się z nimi w stopniu średnim lub znacznym, co może wyjaśniać działanie antycholinergiczne (na receptory muskarynowe). Hamowanie czynnika transportującego noradrenalinę (*norepinephrine transporter*; NET) i działanie częściowo agonistyczne w miejscach 5HT<sub>1</sub> wywierane przez norkwetiapinę mogą przyczyniać się do skuteczności terapeutycznej kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu jako leku przeciwdepresyjnego.

#### ***Działanie farmakodynamiczne***

Kwetiapina wykazuje aktywność w testach na aktywność przeciwpsychotyczną, takich jak test odruchu unikania. Hamuje również działanie agonistów dopaminy, co mierzono metodami behawioralnymi lub elektrofizjologicznymi, oraz prowadzi do zwiększonego stężenia metabolitów dopaminy, co jest neurochemicznym wskaźnikiem blokady receptorów D<sub>2</sub>.

W badaniach przedklinicznych, oceniających czynniki predykcyjne objawów pozapiramidowych, kwetiapina nie przypomina standardowych leków przeciwpsychotycznych i charakteryzuje się

atypowym profilem działania. Kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów dopaminergicznych D<sub>2</sub> po długotrwałym podawaniu. Kwetiapina w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D<sub>2</sub> wywołuje jedynie słaby efekt kataleptyczny. Po długotrwałym podawaniu hamuje wybiórczo przewodnictwo w neuronach układu limbicznego, wywołując blokadę depolaryzacyjną szlaku mezolimbicznego, ale nie neuronów układu nigrostriatalnego. Ponadto zarówno po doraźnym, jak i w przewlekłym podawaniu kwetiapina w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małp *Cebus* uwrażliwionych na działanie neuroleptyków podawaniem haloperydolu (patrz punkt 4.8).

### **Skuteczność kliniczna**

#### **Schizofrenia**

Skuteczność kwetiapiny w leczeniu schizofrenii została potwierdzona 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 tabletki o natychmiastowym uwalnianiu zamieniono na kwetiapinę w postaci tabletki 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 istotnym statystycznie zmniejszeniem objawów psychotycznych w porównaniu z placebo. Działanie to było większe w przypadku stosowania dawek 600 mg i 800 mg w porównaniu z grupą otrzymującą 400 mg. W 6-tygodniowym 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 produkt 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, wykazano 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 zwiększenia masy ciała.

#### **Zaburzenie afektywne dwubiegunowe**

W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano kwetiapinę w monoterapii w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, wykazano większą skuteczność niż placebo w redukcji objawów maniakalnych w trzecim i dwunastym tygodniu leczenia. Znaczącą skuteczność stosowania kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo wykazano w kolejnym trzytygodniowym badaniu stosowania kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu podawanej w dawkach z zakresu od 400 do 800 mg/dobę, gdzie 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 przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego I lub II typu, kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 300 mg/dobę wykazała większą skuteczność niż placebo w zmniejszeniu wartości w skali MADRS.

W dodatkowych czterech badaniach klinicznych dotyczących stosowania kwetiapiny, podczas 8-tygodniowej terapii u pacjentów z epizodami depresji o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I i II, 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 wielkości 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 natychmiastowym 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 maniakałnych.

W trwającym 6 tygodni badaniu z randomizacją, oceniającym lit i kwetiapinę w porównaniu z placebo i kwetiapiną u dorosłych pacjentów z ostrą manią różnica między grupą kwetiapiny i litu a grupą kwetiapiny i placebo dotycząca poprawy średniego wyniku YMRS (*Young Mania Rating Scale*; skala oceny manii Younga) wyniosła 2,8 punktów a różnica dotycząca odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie (odpowiedź zdefiniowana jako 50% poprawa wyniku YMRS względem stanu wyjściowego) wyniosła 11% (79% w grupie kwetiapiny stosowanej dodatkowo do litu w porównaniu z 68% w grupie kwetiapiny stosowanej dodatkowo do placebo).

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przeciwdziałania nawrotom oceniających kwetiapinę w skojarzeniu z lekami stabilizującymi nastrój u pacjentów z epizodami maniakałnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, połączenie z kwetiapiną wykazało większą skuteczność niż leki stabilizujące nastrój stosowane w monoterapii do nawrotu epizodu manii, depresji lub mieszanego. Kwetiapinę podawano w dawce od 400 mg do 800 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych w skojarzeniu z litem lub walproinianem.

W jednym długotrwałym badaniu (do 2 lat stosowania) oceniającym przeciwdziałanie nawrotom u pacjentów z epizodami maniakałnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, kwetiapina wykazała większą skuteczność w porównaniu z placebo w wydłużaniu czasu do nawrotu zmiennego nastroju (maniakałnego, 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.

### **Epizody ciężkiej depresji w przebiegu ciężkiego zaburzenia depresyjnego**

Do dwóch krótkotrwałych (6 tygodni) badań włączono pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na leczenie co najmniej jednym lekiem przeciwdepresyjnym. 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, escitalopram, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina lub wenlafaksyna) wykazała przewagę nad monoterapią lekiem przeciwdepresyjnym w zmniejszaniu 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 (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 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 zmniejszaniu objawów depresyjnych, ocenioną przez redukcje 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 w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę lub grupy placebo przez okres do 52 tygodni. Średnia dawka kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu podczas fazy randomizowanej wynosiła 177 mg/dobę. Częstość nawrotów wynosiła 14,2% w grupie stosującej kwetiapinę w postaci tabletek 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 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 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 w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu stosowanej raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku, z pominięciem objawów pozapiramidowych (patrz punkt 4.8 i „Bezpieczeństwo kliniczne” poniżej), była porównywalna do 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 zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, 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 zaburzenia afektywnego dwubiegunowego większy odsetek objawów pozapiramidowych był obserwowany u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych 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 kontrolowanych placebo dotyczących monoterapii w ciężkich zaburzeniach depresyjnych, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% przy stosowaniu kwetiapiny w postaci tabletek 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 w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i 2,3% w grupie z placebo. W przypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, jak i ciężkich zaburzeń depresyjnych, częstość pojedynczych działań niepożądanych (np. akatyzi, zaburzeń pozapiramidowych, drżenia, dyskinezji, dystonii, niepokoju, mimowolnych skurczów mięśni, nadmiernej aktywności 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 otrzymujących 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 otrzymujących placebo.

Trwające 6 tygodni badanie z randomizacją, oceniające lit i kwetiapinę w porównaniu z placebo i kwetiapiną u dorosłych pacjentów z ostrą manią wykazało, że skojarzenie kwetiapiny i litu prowadzi do większej liczby zdarzeń niepożądanych (63% w porównaniu z 48% w grupie kwetiapiny i placebo). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wykazały większą częstość występowania objawów pozapiramidowych, opisywanych u 16,6% pacjentów w grupie z litem i u 6,6% pacjentów w grupie z placebo, przy czym większość z nich stanowiły drżenia, zgłaszane u 15,6% pacjentów w grupie z litem i u 4,9% pacjentów w grupie z placebo. Częstość występowania senności była większa w grupie kwetiapiny i litu (12,7%) w porównaniu z grupą kwetiapiny i placebo (5,5%). Dodatkowo zwiększenie wagi ciała ( $\geq 7\%$ ) na koniec leczenia stwierdzano u większego odsetka pacjentów leczonych kwetiapiną i litem (8,0%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi kwetiapinę z placebo (4,7%).

Dłuższe badania kliniczne dotyczące zapobiegania nawrotom miały okres otwarty (trwający od 4 do 36 tygodni), kiedy pacjenci byli leczeni kwetiapiną, następnie okres 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 psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych, częstość działań niepożądanych mózgowo-naczyniowych na 100 pacjento-lat nie była większa w grupie stosującej kwetiapinę niż w grupie placebo.

We wszystkich krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  częstość występowania co najmniej jednego wyniku liczby neutrofilów  $< 1,5 \times 10^9/l$  wynosiła 1,9% u leczonych kwetiapiną w porównaniu z 1,5% u otrzymujących placebo. Częstość występowania wyników  $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$  była taka sama (0,2%) u pacjentów leczonych kwetiapiną jak u pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, kontrolowanych aktywnym lekiem) u pacjentów leczonych kwetiapiną z wyjściową liczbą neutrofilów  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  częstość występowania co najmniej jednego zmniejszenia liczby neutrofilów do  $< 1,5 \times 10^9/l$  wynosiła 2,9% a do  $< 0,5 \times 10^9/l$  wynosiła 0,21%.

Leczenie kwetiapiną wiązało się z zależnym od dawki zmniejszeniem stężeń hormonów tarczycy. Częstość występowania zmian w stężeniach TSH wynosiła 3,2% w przypadku kwetiapiny w porównaniu z 2,7% w przypadku placebo. Częstość występowania potencjalnie istotnych klinicznie,

powiązanych ze sobą zmian w stężeniach zarówno T3 i T4 jak i TSH w tych badaniach była niewielka a obserwowane zmiany stężeń hormonów tarczycowych nie wiązały się z klinicznymi objawami niedoczynności tarczycy. Zmniejszenie stężeń całkowitej i wolnej T4 było największe w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia kwetiapiną, bez dalszych redukcji w toku długoterminowego leczenia. W około 2/3 przypadków przerwanie leczenia kwetiapiną wiązało się z powrotem stężenia całkowitej i wolnej T<sub>4</sub> do wartości prawidłowych, bez względu na czas trwania leczenia.

#### Zaćma (zmętnienie soczewki)

W badaniu klinicznym oceniającym potencjał kwetiapiny do wywoływania zaćmy (w dawce 200 - 800 mg na dobę) w porównaniu z rysperydonem (2-8 mg na dobę) u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniem schizoafektywnym odsetek pacjentów ze zwiększeniem stopnia zmętnienia soczewki nie był większy w grupie kwetiapiny (4%) niż w grupie rysperydonu (10%), przy czym oceniano pacjentów z ekspozycją trwającą co najmniej 21 miesięcy.

### **Dzieci i młodzież**

#### Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny badano w 3-tygodniowym dotyczącym leczenia manii z grupą kontrolną placebo (n= 284 pacjentów z USA, w wieku 10-17 lat). U około 45% pacjentów rozpoznano dodatkowo ADHD. Ponadto przeprowadzono 6-tygodniowe badanie dotyczące leczenia schizofrenii z grupą kontrolną placebo (n= 222 pacjentów, w wieku 13-17 lat). Z udziału w obu badaniach wykluczano pacjentów, którzy nie reagowali na kwetiapinę. Leczenie kwetiapiną rozpoczynano od dawki 50 mg/dobę i 2. dnia zwiększano do 100 mg/dobę; następnie zwiększano dawkę do dawki docelowej (mania 400-600 mg/dobę; schizofrenia 400-800 mg/dobę), stosując zwiększanie dawki o 100 mg/dobę, podawanej dwa do trzech razy na dobę.

W badaniu dotyczącym manii różnica średniej zmiany LS względem wartości wyjściowej w całkowitej skali YMRS (czynny lek minus placebo) wynosiła -5,21 dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę i -6,56 dla kwetiapiny w dawce 600 mg/dobę. Odsetek odpowiedzi (poprawa w skali YMRS >50%) wynosił 64% dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę; 58% dla kwetiapiny w dawce 600 mg/dobę i 37% w grupie placebo.

W badaniu dotyczącym schizofrenii, różnica średniej zmiany LS względem wartości wyjściowej w całkowitej skali PANSS (czynny lek minus placebo) wynosiła -8,16 dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę i -9,29 dla kwetiapiny w dawce 800 mg/dobę. Ani mała (400 mg/dobę), ani duża (800 mg/dobę) dawka kwetiapiny nie przewyższała placebo pod względem odsetka pacjentów z uzyskaną odpowiedzią na leczenie, określaną jako  $\geq 30\%$  zmniejszenie względem wartości wyjściowej w całkowitej skali PANSS. Zarówno w manii, jak i w depresji, większe dawki dawały mniejszy odsetek odpowiedzi na leczenie.

W trzecim krótkoterminowym, kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) z depresją w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego nie wykazano skuteczności leku.

Nie ma dostępnych danych dotyczących utrzymywania się działania leku oraz zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

#### Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkoterminowych badaniach w populacji dzieci i młodzieży, opisanych powyżej, częstość występowania objawów pozapiramidowych w ramieniu aktywnym w porównaniu z ramieniem placebo wynosiła odpowiednio 12,9% w porównaniu z 5,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 3,6% w porównaniu z 1,1% w badaniu manii w chorobie dwubiegunowej i 1,1% w porównaniu z 0% w badaniu depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym. Częstość występowania zwiększenia masy ciała  $\geq 7\%$  masy wyjściowej w ramieniu aktywnym w porównaniu z placebo wynosiła 17% w

porównaniu z 2,5% w badaniach schizofrenii i manii w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym oraz 13,7% w porównaniu z 6,8% w badaniu depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym. Częstość zdarzeń powiązanych z samobójstwem w ramieniu aktywnym w porównaniu z ramieniem placebo wynosiła 1,4% w porównaniu z 1,3% w badaniu schizofrenii, 1,0% w porównaniu z 0% w badaniu manii w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym i 1,1% w porównaniu z 0% w badaniu depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym j. W dodatkowym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia w badaniu depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego odnotowano 2 dodatkowe zdarzenie związane z samobójstwem u 2 pacjentów; jeden z pacjentów przyjmował w tym czasie kwetiapinę.

#### Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania

26-tygodniowe, otwarte badanie, będące przedłużeniem krótkotrwałych badań (n=380 pacjentów), w których kwetiapina była podawana w zmiennych dawkach w zakresie od 400 do 800 mg/dobę, dostarczyły dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania. U dzieci i młodzieży obserwowano wysokie ciśnienie tętnicze oraz zwiększony apetyt, częściej niż u pacjentów dorosłych donoszono też o objawach pozapiramidowych i zwiększeniu stężenia prolaktyny (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Oceniając masę ciała, po skorygowaniu względem prawidłowego wzrostu w dłuższym okresie czasu jako miarę istotnej klinicznie zmiany wykorzystano zwiększenie indeksu masy ciała (*body mass index*; BMI) o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego względem wartości wyjściowej; kryterium to spełniło 18,3% pacjentów leczonych kwetiapiną przez co najmniej 26 tygodni.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana. Maksymalne stężenie kwetiapiny i norkwetiapiny w osoczu jest osiągane po około 6 godzinach od zastosowania kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu ( $T_{max}$ ). Maksymalne stężenie molowe czynnego 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 w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, podawanej raz na dobę i takiej samej dawki dobowej kwetiapiny fumaranu 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 w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i kwetiapinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, pole pod krzywą AUC norkwetiapiny jest mniejsze o 18% w przypadku kwetiapiny 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 odpowiednio o 50% i 20%. Nie można wykluczyć, że wpływ posiłków wysokotłuszczowych na kwetiapinę może być większy. Porównując, lekki posiłek nie wywierał znaczącego wpływu na  $C_{max}$  lub AUC kwetiapiny. Zaleca się, aby kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przyjmować raz na dobę bez pokarmu.

### Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

### Metabolizm

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny, związek macierzysty w postaci niezmienionej wydalane są z moczem i kałem w mniej niż 5%.

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



Ustalono, że kwetiapina i poszczególne metabolity (w tym norkwetiapina) są słabymi inhibitorami aktywności *in vitro* ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Zahamowanie *in vitro* cytochromu CYP obserwowane było jedynie w stężeniach około 5 do 50 razy większych niż obserwowane u ludzi w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na dobę. 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 psychiatrycznymi nie obserwowano zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

#### Eliminacja

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

#### *Specjalne grupy pacjentów*

##### Płeć

Farmakokinetyka kwetiapiny nie wykazuje różnic u mężczyzn i kobiet.

##### Pacjenci w podeszłym wieku

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

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), jednak poszczególne wartości klirensu mieściły się w zakresie właściwym dla pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów ze stwierdzoną niewydolnością wątroby (stabilna marskość poalkoholowa). Ponieważ kwetiapina jest głównie metabolizowana w wątrobie, u osób z zaburzeniami czynności wątroby można oczekiwać zwiększenia stężenia leku w osoczu. W tej grupie pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

#### **Dzieci i młodzież**

Dane farmakokinetyczne uzyskano u 9 dzieci w wieku 10-12 lat i 12 nastolatków, którzy byli leczeni kwetiapiną i uzyskali stan stacjonarny przy dawce 400 mg dwa razy na dobę. W stanie stacjonarnym, normalizowane zależne od dawki stężenie w osoczu związku macierzystego, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) było na ogół zbliżone do występującego u osób dorosłych, chociaż  $C_{max}$  u dzieci było na górnej granicy zakresu stwierdzanego u osób dorosłych. AUC i  $C_{max}$  czynnego metabolitu, norkwetiapiny, były większe, odpowiednio o 62% i 49% u dzieci (10-12 lat), oraz 28% i 14% u młodzieży (13-17 lat), w porównaniu z osobami dorosłymi.

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

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

W przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro* badaniach dotyczących genotoksyczności nie obserwowano działania genotoksycznego. U zwierząt laboratoryjnych przy poziomie ekspozycji mającym znaczenie

kliniczne obserwowano poniższe zaburzenia, które dotychczas nie zostały potwierdzone w długotrwałych badaniach.

U szczurów obserwowano złogi barwnikowe w 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. Zaćma (zmętnienie soczewki), patrz punkt 5.1.

W badaniu toksycznego wpływu na zarodek i płód u królików stwierdzano zwiększoną częstość występowania wygięcia nadgarstka i (lub) kości stępu u płodu. Działanie to występowało przy działaniach widocznych u matek, takich jak zmniejszony przyrost masy ciała. Objawy występowały przy poziomach ekspozycji u matki podobnych lub nieco większych, jak te obserwowane u ludzi po maksymalnej dawce terapeutycznej. Znaczenie tej obserwacji w odniesieniu do człowieka nie jest znane.

W badaniu płodności u szczurów obserwowane nieznaczne zmniejszenie płodności samców oraz ciężę rzekome, wydłużone okresy międzyrujowe, wydłużenie czasu przed kojarzeniem się i zmniejszony odsetek cięż. Objawy te są związane ze zwiększonymi stężeniami prolaktyny i nie mają bezpośredniego odniesienia do człowieka z uwagi na międzygatunkowe różnice w hormonalnej regulacji rozrodu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### **Rdzeń tabletki**

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), typ A  
Laktoza bezwodna  
Magnezu stearynian  
Maltoza krystaliczna  
Talk

#### **Otoczka**

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

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

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

Tekturowe pudełko zawierające odpowiednią liczbę białych nieprzezroczystych blistrów z PVC/PCTFE/Aluminium z dołączoną ulotką informacyjną.

Ketilept Retard, 50 mg: 30, 50, 60 i 100 tabletek.

Ketilept Retard, 150 mg: 30, 50, 60 i 100 tabletek.  
Ketilept Retard, 200 mg: 30, 50, 60 i 100 tabletek.  
Ketilept Retard, 300 mg: 30, 50, 60 i 100 tabletek.  
Ketilept Retard, 400 mg: 30, 50, 60 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

EGIS Pharmaceuticals PLC  
H-1106 Budapeszt,  
Keresztúri út 30-38  
Węgry

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

Pozwolenie nr: 22482, 22483, 22484, 22485, 22486

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

5.06.2015

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

30.07.2018