

---

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Questax XR, 600 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu Questax XR, 600 mg zawiera 600 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 170,52 mg laktozy na tabletkę

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

600 mg: biała lub w kolorze złamanej bieli, owalna, obustronnie wypukła tabletki, z wytłoczonym napisem „600” na jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy jest wskazany w:

- leczeniu schizofrenii,
- leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej:
  - Leczenie epizodów maniakałnych o umiarkowanym lub dużym nasileniu w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej
  - Leczenie epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej,
  - Zapobieganie nawrotom epizodów manii lub depresji u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, którzy wcześniej reagowali na leczenie kwetiapiną.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Do każdego wskazania schemat dawkowania jest inny. Należy dopilnować, aby pacjent otrzymał dokładne informacje dotyczące dawkowania odpowiedniego do jego choroby.

Zakres dawek wynosi od 400 mg do 800 mg na dobę. Nie jest możliwe stosowanie tego produktu we wszystkich zalecanych dawkach wymienionych w ChPL.

##### Dorośli

*Leczenie schizofrenii i umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakałnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej*

Produkt leczniczy Questax XR powinien być podawany co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem. Na początku leczenia dawka dobowy 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

---

efektywnych dawek od 400 mg do 800 mg na dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta. W leczeniu podtrzymującym w schizofrenii nie ma konieczności dostosowania dawki.

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

#### *Zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej*

Pacjenci, u których wystąpiła reakcja na leczenie produktem leczniczym Questax XR w ostrym okresie choroby afektywnej dwubiegunowej, powinni kontynuować przyjmowanie tego produktu leczniczego w tej samej dawce przed snem, aby zapobiegać nawrotom epizodów maniakalnych, maniakalno-depresyjnych i depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Dawkę produktu leczniczego można dostosować w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta, w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na dobę. Ważne, aby w terapii podtrzymującej stosować najmniejsze skuteczne dawki.

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

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

Konieczne może być indywidualne dostosowanie dawki.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

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

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

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

#### Dzieci i młodzież

---

Kwetiapiny nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych uzasadniających stosowanie w tej grupie wiekowej. Dostępne dane z badań klinicznych z grupą kontrolną placebo przedstawione są w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

#### Zaburzenia czynności nerek

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

#### Sposób podawania

Questax XR powinien być podawany raz na dobę, bez pokarmu. Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich dzielić, żuć ani kruszyć.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

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

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

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

#### Dzieci i młodzież

Kwetiapina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych uzasadniających stosowanie w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne dotyczące stosowania kwetiapiny wykazały, że w porównaniu do znanego profilu bezpieczeństwa określonego dla pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8), poszczególne działania niepożądane występowały ze zwiększoną częstością u dzieci i młodzieży w porównaniu z dorosłymi (zwiększony apetyt, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa i omdlenia) lub mogą mieć inne następstwa u dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe i drażliwość); zidentyfikowano też jedno działanie nieobserwowane wcześniej w badaniach u pacjentów dorosłych (zwiększone ciśnienie krwi). U dzieci i młodzieży obserwowano odchylenia w parametrach czynnościowych tarczycy.

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

---

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

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

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

Ponadto, lekarz powinien rozważyć 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. W przeprowadzonej metaanalizie badań kontrolowanych placebo oceniających stosowanie leków przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazano zwiększone ryzyko zachowań samobójczych w przypadku stosowania leków przeciwdepresyjnych w porównaniu z placebo u pacjentów w wieku poniżej 25 lat.

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

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

#### Ryzyko metaboliczne

Biorąc pod uwagę ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmian masy ciała, stężenia glukozy (hiperglikemia) i stężeń lipidów we krwi, które obserwowano w badaniach

---

klinicznych, w momencie rozpoczęcia terapii należy ocenić parametry metaboliczne pacjenta; zmiany tych parametrów należy regularnie kontrolować podczas terapii. Pogorszenie się tych parametrów należy leczyć zgodnie z zasadami postępowania klinicznego (patrz punkt 4.8).

#### Objawy pozapiramidowe

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo u dorosłych pacjentów, stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych w porównaniu do grupy otrzymującej placebo u pacjentów leczonych z powodu ciężkich epizodów depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej i dużej depresji (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Stosowaniu kwetiapiny towarzyszy rozwój akatyzy, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub przykrym niepokojem i potrzebą ruchu, co często związane jest z niemożliwością siedzenia lub stania w miejscu. Objawy te najczęściej występują w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których pojawiają się te objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

#### Dyskinezy późne

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

#### Senność i zawroty głowy

Leczenie kwetiapiną wiązało się z występowaniem senności i zbliżonych objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z epizodami depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej i dużej depresji, objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały na ogół 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. Niekiedy należy rozważyć przerwanie leczenia.

#### Niedociśnienie ortostatyczne

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

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

#### Zespół bezdechu sennego

U pacjentów stosujących kwetiapinę opisywano zespół bezdechu sennego. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie 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.

#### Napady drgawek

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną nie wykazano różnicy w częstości występowania napadów drgawek u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Brak danych na temat częstości występowania drgawek u pacjentów z padaczką w wywiadzie. Jak

---

w przypadku wszystkich leków przeciwpsychotycznych, zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z napadami padaczkowymi w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

#### Złośliwy zespół neuroleptyczny

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

#### Ciężka neutropenia i agranulocytoza

W badaniach klinicznych niezbyt często raportowano o występowaniu ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów  $<0,5 \times 10^9/l$ ). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła w ciągu kilku miesięcy po rozpoczęciu terapii kwetiapiną. Nie wykazano wyraźnej zależności od dawki. Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano również przypadki zgonów. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka neutropenii są mała liczba białych krwinek przed rozpoczęciem leczenia oraz neutropenia wywołana przez leki w wywiadzie. Niektóre przypadki wystąpiły jednak u pacjentów bez istniejących czynników ryzyka. Należy przerwać stosowanie kwetiapiny, jeśli liczba neutrofilów wynosi  $<1,0 \times 10^9/l$ . Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych infekcji, a także kontrolować liczbę neutrofilów (do chwili przekroczenia wartości  $1,5 \times 10^9/l$ ) (patrz punkt 5.1).

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

Pacjenci powinni być poinformowani o konieczności natychmiastowego zgłoszenia objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na agranulocytozę lub infekcję (np. gorączka, osłabienie, letarg, ból gardła) w dowolnym czasie w trakcie leczenia kwetiapiną. U tych pacjentów należy bezzwłocznie określić liczbę leukocytów i bezwzględną liczbę neutrofilów, szczególnie gdy brak 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, jest stosowana w skojarzeniu z innymi lekami wywierającymi działanie przeciwcholinergiczne oraz w razie przedawkowania. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki o działaniu przeciwcholinergicznym (przeciwmuskarynowym). Należy zachować ostrożność podczas podawania kwetiapiny pacjentom, u których rozpoznano zatrzymanie moczu w przeszłości lub obecnie, chorym z klinicznie istotnym przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością jelit lub podobnymi zaburzeniami, zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub jaskrą z wąskim kątem przesączania (patrz punkty 4.5, 4.8, 4.9 i 5.1).

#### Interakcje

Patrz punkt 4.5.

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

---

leki te należy zastąpić produktem leczniczym nieindukującym enzymów wątrobowych (np. walproinianem sodu).

#### Masa ciała

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

#### Hiperglikemia

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

#### Lipidy

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

#### Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych oraz podczas stosowania zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego nie obserwowano związku kwetiapiny z utrzymującym się wydłużeniem absolutnego odstępu QT. Jednakże, po wprowadzeniu leku do obrotu, obserwowano wydłużenie odstępu QT po 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 (patrz punkt 4.8). U pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii lub zapaleniem mięśnia sercowego należy rozważyć przerwanie leczenia kwetiapiną.

#### Ciężkie skórne działania niepożądane

Ciężkie skórne działania niepożądane (ang. Severe cutaneous adverse reactions - SCARs), w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens Johnson Syndrom - SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis - TEN) i wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic symptoms - DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, były bardzo rzadko zgłaszane podczas leczenia kwetiapiną. Ciężkie niepożądane reakcje skórne zwykle występują jako połączenie następujących objawów: rozległa wysypka skórna lub złuszczone zapalenie skóry, gorączka,

---

powiększenie węzłów chłonnych i eozynofilia. Jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerują wystąpienie ciężkich reakcji skórnych, należy natychmiast przerwać stosowanie kwetiapiny i rozważyć alternatywne leczenie.

#### Odstawienie leku

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

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

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

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

Metaanaliza danych dotyczących atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby otępiennej występuje większe ryzyko zgonu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. W dwóch 10-tygodniowych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo, dotyczących tej samej populacji pacjentów (n=710; średni wiek: 83 lata; zakres: 56–99 lat), wskaźnik śmiertelności w grupie pacjentów leczonych kwetiapiną wynosił 5,5% w porównaniu do 3,2% w grupie otrzymującej placebo. Przyczyny zgonu pacjentów objętych tymi badaniami były różne i spójne ze spodziewanymi dla tej populacji.

#### Pacjenci w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona / parkinsonizmem

Populacyjne retrospektywne badanie kwetiapiny w leczeniu pacjentów z dużą depresją wykazało zwiększone ryzyko zgonu podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów w wieku >65 lat. Zależność ta nie była obserwowana po wykluczeniu z analizy pacjentów z chorobą Parkinsona. Należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest przepisywana pacjentom w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona.

#### Dysfagia

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

#### Zaparcie i niedrożność jelit

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

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

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

#### Zapalenie trzustki

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

#### Dodatkowe informacje

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

#### Niewłaściwe stosowanie i nadużywanie

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

#### Laktoza

Produkt Questax XR tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera laktozę. Leku nie powinni przyjmować pacjenci z rzadko występującymi dziedzicznymi zaburzeniami, takimi jak: nietolerancja galaktozy, brak laktazy lub zespół złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

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

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

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

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

W badaniu dotyczącym stosowania dawek wielokrotnych u pacjentów, w celu oceny właściwości farmakokinetycznych kwetiapiny podawanej przed i w trakcie leczenia karbamazepiną (znany czynnik indukujący enzymy wątrobowe), równoczesne stosowanie karbamazepiny w sposób znaczący zwiększało klirens kwetiapiny. Ten wzrost klirensu prowadził do zmniejszenia ekspozycji na kwetiapinę (mierzonej na podstawie wartości AUC), średnio do około 13% ekspozycji w przypadku stosowania kwetiapiny w monoterapii; pomimo tego, w pewnej grupie pacjentów zauważono bardziej wyraźne efekty działania.

---

W wyniku tych interakcji stężenie leku w osoczu może być mniejsze, co może niekorzystnie wpływać na skuteczność terapii kwetiapiną. Jednoczesne podawanie kwetiapiny z fenytoiną (kolejnym czynnikiem indukującym enzymy mikrosomalne) prowadziło do znacznego zwiększenia klirensu kwetiapiny, o około 450%. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe stosowanie kwetiapiny można rozpoczynać wyłącznie wówczas, gdy lekarz uzna, że korzyści wynikające ze stosowania tego leku przewyższają ryzyko związane z odstawieniem leku indukującego enzymy wątrobowe. Ważne, aby jakakolwiek zmiana substancji indukującej była prowadzona stopniowo, a jeżeli to konieczne, należy ją zamienić na substancję bez właściwości indukujących (np. walproinian sodu) (patrz punkt 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

##### Ciąża

*Pierwszy trymestr*

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

#### *Trzeci trymestr*

U noworodków, których matki w trzecim trymestrze ciąży stosowały leki przeciwpsychotyczne (w tym kwetiapinę), mogą wystąpić działania niepożądane, w tym objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienia o różnym nasileniu i czasie trwania. Zgłaszano występowanie pobudzenia, hipertonii, hipotonii, drżenia, senności, niewydolności oddechowej lub zaburzeń pobierania pokarmu. W związku z tym noworodki należy ściśle monitorować.

#### Karmienie piersią

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

#### Płodność

Wpływ kwetiapiny na płodność u ludzi nie był oceniany. U szczurów obserwowano efekty związane z podwyższonym stężeniem prolaktyny, jednak wyniki 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 należy pouczyć pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, do czasu ustalenia indywidualnych reakcji.

### **4.8 Działania niepożądane**

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	zmniejszenie stężenia hemoglobiny <sup>2</sup>	leukopenia <sup>1, 28</sup> , zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie liczby eozynofili <sup>27</sup>	neutropenia <sup>1</sup> , małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi <sup>13</sup>	agranulocytoza <sup>26</sup>		
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skórne)		reakcja anafilaktyczna <sup>5</sup>	
Zaburzenia endokrynologiczne		hiperprolaktynemia <sup>15</sup> , zmniejszenie stężenia całkowitego T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , zmniejszenie stężenia wolnej frakcji T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , zmniejszenie stężenia całkowitego T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , zwiększenie stężenia TSH <sup>24</sup>	zmniejszenie stężenia wolnej frakcji T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , niedoczynność tarczycy <sup>21</sup>		nieadekwatne wydzielanie hormonu antydiuretycznego	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zwiększenie stężenia triglicerydów <sup>10,30</sup> , zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL) <sup>11,30</sup> , zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL <sup>17,30</sup> , zwiększenie masy ciała <sup>8,30</sup>	wzmoczone łaknienie, zwiększenie stężenia glukozy we krwi do poziomu odpowiadającego hiperglikemii <sup>6,30</sup>	hiponatremia <sup>19</sup> , cukrzyca <sup>1,5</sup> , zaostrenie istniejącej cukrzycy	zespół metaboliczny <sup>2, 9</sup>		

<i>Zaburzenia psychiczne</i>		nietypowe sny i koszmary senne, myśli i zachowania samobójcze <sup>20</sup>		somnambuli zm i związane z nim reakcje, takie jak mówienie przez sen oraz zaburzenia odżywiania związane ze snem		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	zawroty głowy <sup>4, 16</sup> , senność <sup>2, 16</sup> , ból głowy, objawy pozapiramidowe <sup>1, 21</sup>	dyzartria	napady drgawek <sup>1</sup> , zespół niespokojnych nóg, dyskineza późna <sup>1, 5</sup> , omdlenie <sup>4, 16</sup>			
<i>Zaburzenia serca</i>		tachykardia <sup>4</sup> , kołatania serca <sup>23</sup>	wydłużenie odstępu QT <sup>1, 12, 18</sup> , bradykardia <sup>32</sup>			kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego
<i>Zaburzenia oka</i>		zaburzenie ostrości wzroku				
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		niedociśnienie ortostatyczne <sup>4, 16</sup>		żylna choroba zakrzepowozatorowa <sup>1</sup>		udar <sup>33</sup>
<i>Zaburzenia układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia</i>		duszność <sup>23</sup>	nieżyt nosa			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	suchość w jamie ustnej	zaparcie, dyspepsja, wymioty <sup>25</sup>	dysfagia <sup>7</sup>	zapalenie trzustki <sup>1</sup> , niedrożność jelit		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy (AIAT) <sup>3</sup> , zwiększenie aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) <sup>3</sup>	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej w surowicy (AIAT) <sup>3</sup>	żółtaczką <sup>5</sup> , zapalenie wątroby		

<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>					obrzęk naczynioruchowy <sup>5</sup> , zespół Stevensa-Johnsona <sup>5</sup>	toksyczna nekroliza naskórka, rumień wielopostaciowy, ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) zapalenie naczyń krwionośnych skóry
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>					rabdomioliza	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			zatrzymanie moczu			
<i>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</i>						noworodkowy polekowy zespół odstawienia <sup>31</sup>
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			dysfunkcje seksualne	priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia miesiączkowania		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	objawy odstawienia <sup>1, 9</sup>	łagodne osłabienie, obrzęki obwodowe, drażliwość, gorączka		złośliwy zespół neuroleptyczny <sup>1</sup> , hipotermia		
<i>Badania diagnostyczne</i>				podwyższona aktywność kinazy fosfokreatynowej we krwi <sup>14</sup>		

(1) Patrz punkt 4.4.

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

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

- (4) Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych o działaniu blokującym receptory alfa1-adrenergiczne, kwetiapina może często wywoływać objawy niedociśnienia ortostatycznego, przebiegającego z uczuciem zawrotów głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów z omdleniem, zwłaszcza w początkowym okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).
- (5) Obliczenia dotyczące częstości tych działań niepożądanych oparto wyłącznie na danych po wprowadzeniu produktu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.
- (6) Stężenie glukozy we krwi na czczo wynoszące  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) lub przygodne stężenie glukozy we krwi wynoszące  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) stwierdzone przynajmniej raz.
- (7) Zwiększoną częstość występowania dysfagii u pacjentów leczonych kwetiapiną w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo stwierdzano wyłącznie w badaniach klinicznych dotyczących depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.
- (8) W oparciu o zwiększenie masy ciała o  $>7\%$  wartości wyjściowej. Występuje głównie w pierwszych tygodniach leczenia u dorosłych.
- (9) W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii, w których oceniano objawy występujące po odstawieniu tego leku, najczęściej stwierdzanymi objawami odstawienia były: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i rozdrażnienie. Częstość ich występowania znacząco malała po tygodniu od odstawienia leku.
- (10) Stężenie triglicerydów  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat) lub  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (u pacjentów w wieku  $<18$  lat) stwierdzone przynajmniej jednorazowo.
- (11) Stężenie cholesterolu  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat) lub  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (u pacjentów w wieku  $<18$  lat) stwierdzone przynajmniej jednorazowo. Bardzo często stwierdzano zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l). Średnia zmiana wartości tego parametru u pacjentów, u których odnotowano wspomniane zwiększenie stężenia, wyniosła 41,7 mg/dl (1,07 mmol/l).
- (12) Patrz tekst poniżej.
- (13) Liczba płytek krwi  $\leq 100 \times 10^9/l$  stwierdzona przynajmniej jednorazowo.
- (14) Na podstawie danych z raportów z badań klinicznych dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych, odnoszących się do zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi niezwiązanego z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.
- (15) Stężenia prolaktyny (pacjenci  $>18$ . roku życia):  $>20$   $\mu\text{g/l}$  ( $>869,56$  pmol/l) u mężczyzn;  $>30$   $\mu\text{g/l}$  ( $>1304,34$  pmol/l) u kobiet w każdym wieku.
- (16) Może prowadzić do upadków.
- (17) Stężenie cholesterolu frakcji HDL:  $<40$  mg/dl ( $<1,025$  mmol/l) u mężczyzn i  $<50$  mg/dl ( $<1,282$  mmol/l) u kobiet w dowolnym momencie.
- (18) Częstość występowania przesunięcia wartości QTc z  $<450$  ms do  $\geq 450$  ms z wydłużeniem o  $\geq 30$  ms. W kontrolowanych placebo badaniach dotyczących stosowania kwetiapiny średnia zmiana i częstość występowania przesunięcia wartości QTc do klinicznie istotnej wielkości w grupie otrzymującej kwetiapinę i w grupie otrzymującej placebo były podobne.
- (19) W co najmniej jednym przypadku zmiana z  $>132$  mmol/l do  $\leq 132$  mmol/l.
- (20) Podczas stosowania kwetiapiny lub bezpośrednio po jej odstawieniu obserwowano przypadki myśli i zachowań samobójczych (patrz punkty 4.4 i 5.1).
- (21) Patrz punkt 5.1
- (22) Zmniejszenie stężenia hemoglobiny do wartości  $\leq 13$  g/dl ( $\leq 8,07$  mmol/l) u mężczyzn i  $\leq 12$  g/dl ( $\leq 7,45$  mmol/l) u kobiet stwierdzone co najmniej jednorazowo miało miejsce u 11% pacjentów otrzymujących kwetiapinę we wszystkich przeprowadzonych badaniach, w tym w otwartych badaniach kontynuacyjnych. U tych pacjentów średnie maksymalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny w dowolnym punkcie czasowym wyniosło -1,50 g/dl.
- (23) Objawy te często występowały z towarzyszącą tachykardią, zawrotami głowy, niedociśnieniem ortostatycznym i (lub) z chorobami serca/układu oddechowego.

- (24) Na podstawie zmiany wartości z poziomu wyjściowego, który był prawidłowy, do poziomu potencjalnie istotnego z klinicznego punktu widzenia w dowolnym momencie we wszystkich późniejszych badaniach. Zmianę wartości stężenia całkowitego T4, stężenia wolnej frakcji T4, stężenia całkowitego T3 i stężenia wolnej frakcji T3 definiowano jako <0,8-krotności dolnej granicy normy (pmol/l), a zmianę wartości stężenia TSH definiowano jako zwiększenie >5 mIU/l w dowolnym momencie.
- (25) Na podstawie zwiększenia częstości występowania wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat).
- (26) Na podstawie zmiany liczby neutrofilów z  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  na początku do  $< 0,5 \times 10^9/l$  w dowolnym momencie podczas terapii oraz w oparciu o pacjentów z ciężką neutropenią ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) i zakażeniem podczas wszystkich badań klinicznych nad kwetiapiną (patrz punkt 4.4).
- (27) Na podstawie zmiany liczby od prawidłowej wartości początkowej do wartości potencjalnie klinicznie istotnej w dowolnym momencie po analizie początkowej, we wszystkich badaniach. Zmiany liczby eozynofiliów definiuje się jako  $\geq 1 \times 10^9$  komórek/l w dowolnym momencie.
- (28) Na podstawie zmiany od prawidłowej wartości początkowej do wartości potencjalnie klinicznie istotnej w dowolnym momencie po analizie początkowej, we wszystkich badaniach. Zmiany liczby białych krwinek definiuje się jako  $\leq 3 \times 10^9$  komórek/l w dowolnym momencie.
- (29) Na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych w postaci obserwowanego zespołu metabolicznego we wszystkich badaniach klinicznych z kwetiapiną.
- (30) U niektórych pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych stwierdzano pogorszenie w zakresie więcej niż jednego czynnika metabolicznego obejmującego masę ciała, stężenie glukozy we krwi i stężenie lipidów w surowicy (patrz punkt 4.4).
- (31) Patrz punkt 4.6.
- (32) Może występować na początku leczenia i jest połączone z niedociśnieniem i (lub) omdleniami. Częstości na podstawie raportów o zdarzeniach niepożądanych dotyczących bradykardii podczas wszystkich badań klinicznych z kwetiapiną.
- (33) Na podstawie jednego retrospektywnego nierandomizowanego badania epidemiologicznego.

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

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

#### Dzieci i młodzież

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

#### **Tabela 2 Działania niepożądane u dzieci i młodzieży związane z leczeniem kwetiapiną, które występują w częściej niż u dorosłych, albo nie były zidentyfikowane w populacji dorosłych**

Częstość występowania zdarzeń 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	zwiększenie łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	objawy pozapiramidowe <sup>3,4</sup>	omdlenie
Zaburzenia naczyniowe	wzrost ciśnienia tętniczego krwi <sup>2</sup>	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		drażliwość <sup>3</sup>

1. Stężenie prolaktyny (pacjenci w wieku <18 lat): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) u mężczyzn; >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) u kobiet w każdym wieku. U mniej niż 1% pacjentów stwierdzano zwiększenie stężenia prolaktyny do wartości >100 µg/l.
2. Na podstawie zwiększenia powyżej klinicznie istotnych wartości progowych (zmodyfikowanych na podstawie kryteriów amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia) lub zwiększenie o >20 mm Hg w przypadku ciśnienia skurczowego lub >10 mm Hg w przypadku ciśnienia rozkurczowego w dowolnym momencie w dwóch krótkoterminowych (3-6 tygodni) badaniach kontrolowanych placebo z udziałem dzieci i młodzieży.
3. Uwaga: Częstość występowania tego objawu jest co prawda podobna do częstości u dorosłych, jednak u dzieci i młodzieży implikacje kliniczne mogą być inne niż u dorosłych.
4. Patrz punkt 5.1

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań 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,  
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

Na ogół, zgłaszane objawy przedmiotowe i podmiotowe wynikały z nasilenia znanych działań farmakologicznych substancji czynnej, czyli była to 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 bardziej narażeni na wystąpienie skutków przedawkowania. (patrz punkt 4.4: Niedociśnienie ortostatyczne).

### Leczenie przedawkowania

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

W oparciu o doniesienia z piśmiennictwa, pacjenci z majaczeniem i pobudzeniem oraz wyraźnym zespołem antycholinergicznym mogą być leczeni fizostygminą, 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 razie arytmii, dowolnego stopnia bloku serca lub poszerzenia odstępu QRS.

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

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

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

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

Rutynowe płukanie żołądka może nie być skuteczne w usuwaniu bezoaru z powodu lepkiej konsystencji masy przypominającej gumę.

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 należy do atypowych leków przeciwpsychotycznych. Kwetiapina i jej aktywny metabolit występujący w osoczu u ludzi - norkwetiapina, oddziałują na wiele receptorów neuroprzekazników. Kwetiapina i norkwetiapina wykazują powinowactwo do występujących w mózgu receptorów serotoninergicznych (5HT<sub>2</sub>) i dopaminergicznych D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub>. Uważa się, że to właśnie połączenie antagonizmu receptorowego z większą wybiórczością w stosunku do receptorów 5HT<sub>2</sub> niż receptorów D<sub>2</sub> przyczynia się do klinicznych właściwości przeciwpsychotycznych i mniejszego ryzyka występowania objawów pozapiramidowych przy

stosowaniu kwetiapiny niż typowych leków przeciwpsychotycznych. Kwetiapina i norkwetiapina 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, co może tłumaczyć efekt przeciwwcholinergiczny (muskarynowy). Hamowanie działania transportera noradrenaliny (ang. *norepinephrine transporter*, NET) i częściowa aktywność agonistyczna w miejscach 5HT<sub>1A</sub> przez norkwetiapinę może przyczyniać się do skuteczności terapeutycznej kwetiapiny jako leku przeciwdepresyjnego.

#### Działania farmakodynamiczne

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

W badaniach przedklinicznych, oceniających czynniki predykcyjne objawów pozapiramidowych, kwetiapina nie przypomina standardowych przeciwpsychotycznych produktów leczniczych i charakteryzuje się atypowym profilem działania. Kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów 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 mezo limbicznych, lecz nie neuronów układu nigrostriatalnego, zawierających dopaminę. Kwetiapina przy krótkotrwałym i przewlekłym podawaniu w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małp kapucynek uwrażliwionych na haloperydol i nieotrzymujących wcześniej żadnych leków neuroleptycznych. (patrz punkt 4.8)

#### Skuteczność kliniczna

##### *Schizofrenia*

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

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

W 6-tygodniowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną, oceniającym zmianę leczenia z terapii kwetiapiną o natychmiastowym uwalnianiu na postać o przedłużonym uwalnianiu, pierwszorzędnym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, których obserwowano brak skuteczności, np. którzy przegrali udział w badaniu z powodu braku skuteczności lub dla których łączna punktacja w skali PANSS zwiększyła się o 20% lub więcej od wizyty randomizacyjnej do którejkolwiek z wizyt w badaniu.. U pacjentów, których stan ustabilizowano, stosując kwetiapinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach od 400 mg do 800 mg, skuteczność leczenia była

---

utrzymana po zmianie na równorzędną dawkę dobową kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, stosowaną raz na dobę.

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

#### *Choroba afektywna dwubiegunowa*

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

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

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

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

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przeciwdziałania nawrotom oceniających kwetiapinę w połączeniu 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 w wydłużaniu czasu do nawrotu zmienionego nastroju (maniakałnego, mieszanego lub depresyjnego). Kwetiapinę

---

podawano w dawce od 400 mg do 800 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych, w połączeniu z solami litu lub walproinianem.

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

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 zaburzeń nastroju (maniakałnego, mieszanego lub depresyjnego) u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I. Zaburzenia nastroju obserwowano u 91 pacjentów (22,5%) w grupie stosującej kwetiapinę, u 208 pacjentów (51,5%) w grupie otrzymującej placebo i u 95 (26,1%) w grupie leczonej litem. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na terapię kwetiapiną, porównując dalsze leczenie kwetiapiną do zmiany terapii z kwetiapiny na lit, stwierdzono, że zmiana terapii nie była, jak się wydaje, związana z wydłużeniem czasu do nawrotu zaburzeń nastroju.

#### Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów ze schizofrenią oraz manią w przebiegu choroby dwubiegunowej skumulowana częstość występowania objawów pozapiramidowych w przypadku kwetiapiny i placebo była podobna (schizofrenia: 7,8% w grupie stosującej kwetiapinę i 8,0% w grupie stosującej placebo; mania w przebiegu choroby dwubiegunowej: 11,2% w grupie kwetiapiny i 11,4% w grupie stosującej placebo). Większą częstość występowania objawów pozapiramidowych u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo stwierdzano w krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z dużą depresją i epizodami depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.

W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej skumulowana częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% w grupie stosującej kwetiapinę i 3,8% w grupie stosującej placebo. W krótkoterminowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo dotyczących monoterapii w dużej depresji, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% przy stosowaniu kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i 3,2% w przypadku placebo. W krótkoterminowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo dotyczącym monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku z dużą depresją, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i 2,3% w grupie otrzymującej placebo. W przypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, jak i dużej depresji, częstość pojedynczych działań niepożądanych (np. akatyzi, zaburzeń pozapiramidowych, drżeń, dyskinezji, dystonii, niepokoju, mimowolnych skurczów mięśni, nadaktywności psychoruchowej i sztywności mięśni) nie przekroczyła 4% w żadnej z badanych grup.

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

---

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

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

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

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

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

Leczenie kwetiapiną było związane z zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy. Częstość występowania zmian w TSH wynosiła 3,2% w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do 2,7% w grupie stosującej placebo. Częstość występowania wzajemnych, potencjalnie istotnych klinicznie zmian zarówno T3, 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%) niż w grupie stosującej rysperydon (10%), gdy lek stosowano przez co najmniej 21 miesięcy.

#### Dzieci i młodzież

##### *Skuteczność kliniczna*

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

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

W badaniu dotyczącym leczenia schizofrenii różnica średniej zmiany LS ogólnego wyniku w skali PANSS od wartości początkowej (grupa otrzymująca substancję czynną minus grupa otrzymująca placebo) wynosiła -8,16 po zastosowaniu kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę oraz -9,29 po zastosowaniu kwetiapiny w dawce 800 mg na dobę. Zarówno schemat z małą dawką kwetiapiny (400 mg na dobę), jak i schemat z dużą dawką (800 mg na dobę) był bardziej skuteczny pod względem odsetka pacjentów z odpowiedzią, zdefiniowaną jako zmniejszenie ogólnego wskaźnika PANSS o  $\geq 30\%$ . Zarówno w zaburzeniach maniakalnych, jak i w schizofrenii, stosowanie większych dawek skutkowało liczbowo mniejszym odsetkiem odpowiedzi.

W trzecim krótkoterminowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu stosowana w monoterapii 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, częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie przyjmujących leczenie aktywne vs. placebo wynosiła odpowiednio 12,9% w porównaniu z 5,3% w badaniu w schizofrenii, 3,6% w porównaniu z 1,1% w badaniu w manii w chorobie

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

#### *Bezpieczeństwo długoterminowe*

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

Jeżeli chodzi o przyrost masy ciała, to po uwzględnieniu prawidłowego wzrostu w dłuższym czasie, jako miarę klinicznie istotnej zmiany przyjęto zwiększenie wskaźnika masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI) o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego; kryterium to spełniło 18,3% pacjentów, którzy byli leczeni kwetiapiną przez co najmniej 26 tygodni.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

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

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

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 o przedłużonym uwalnianiu, o odpowiednio 50% i 20%. Nie można wykluczyć, że wpływ posiłków wysokotłuszczowych na produkt leczniczy może być większy. Dla porównania, lekki posiłek nie wywierał znaczącego wpływu na  $C_{max}$  lub AUC kwetiapiny. Zaleca się, aby kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przyjmować raz na dobę bez pokarmu.

### Dystrybucja

Kwetiapina w około 83% wiąże się z białkami osocza.

### Metabolizm

---

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

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

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

#### Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny wynosi około 7 godzin, a norkwetiapiny – około 12 godzin. Około 73% znakowanego radioaktywnie leku było wydalone w moczu, a 21% w kale, przy czym mniej niż 5% całkowitej radioaktywności pochodziło z niezmienionego leku. Średnia frakcja mólowa podanej dawki w postaci wolnej kwetiapiny oraz aktywnego u ludzi metabolitu norkwetiapiny wydalaną w moczu wynosi <5%.

#### Szczególne populacje pacjentów

##### Płeć

Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny u mężczyzn i kobiet nie różnią się.

##### Pacjenci w podeszłym wieku

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

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

##### Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne zebrano od 9 dzieci w wieku od 10–12 lat oraz 12 młodych osób, które poddane były stałej dawce 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, chociaż C<sub>max</sub> u dzieci miało wartości

---

z górnej części zakresu obserwowanego u dorosłych. Wartości AUC i  $C_{max}$  aktywnego metabolitu, norkwetiapiny, były większe, w przybliżeniu odpowiednio o 62% i 49 % u dzieci (10-12 lat) oraz odpowiednio o 28% i 14% u młodzieży (13-17 lat) w porównaniu z pacjentami dorosłymi.

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

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

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

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

W badaniu toksycznego wpływu na zarodki i płody, stwierdzono zwiększoną częstość występowania przykurczu łap przednich i tylnych (odpowiednik przykurczu w stawach nadgarstkowym i skokowym). Efekt ten występował przy obecności wyraźnego oddziaływania kwetiapiny na organizm matki, przejawiającego się zmniejszonym przyrostem masy ciała samicy ciężarnej. Te działania były wyraźnie widoczne przy poziomie ekspozycji samicy podobnym lub nieco większym niż występujący u ludzi podczas stosowania maksymalnej dawki terapeutycznej. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi nie jest znane.

W badaniach płodności u szczurów, obserwowano nieznaczne zmniejszenie płodności samców, ciąży urojone, przedłużające się okresy międzyrujowe (diestrus), wydłużenie czasu od kohabitacji do spółkowania oraz zmniejszenie odsetka cięż. Efekty te są związane ze zwiększonym stężeniem prolaktyny i nie mają bezpośredniego znaczenia dla ludzi ze względu na różnice gatunkowe w hormonalnej kontroli rozrodu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

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

Laktoza

Magnezu stearynian

Maltoza krystaliczna

Talk

#### Otoczka tabletki

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

Trietylu cytrynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

---

30 miesięcy

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

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

Dostępne wielkości opakowań:

Questax XR, 600 mg: 10, 20, 30, 50, 60 i 100 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

neuraxpharm Arzneimittel GmbH  
Elisabeth-Selbert-Straße 23  
40764 Langenfeld  
Niemcy

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

Pozwolenie nr: 26012

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09/09/2020

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

19/11/2021