

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kwexyma 25 mg/mL, zawiesina doustna

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 1 mL zawiesiny doustnej zawiera 25 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu).

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Ten produkt leczniczy zawiera 0,3 mg sodu benzoesu w każdym mL.

Ten produkt leczniczy zawiera 30 mg sorbitolu w każdym mL.

Ten produkt leczniczy zawiera 22,5 mg glikolu propylenowego w każdym mL.

Ten produkt leczniczy zawiera 1 mg metylowego parahydroksybenzoesu (E218) w każdym mL.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna

Zawiesina o barwie białawej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Kwexyma jest wskazany w:

- leczeniu schizofrenii
- leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego:
  - w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym
  - w leczeniu dużych epizodów depresyjnych w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym
  - w zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych lub depresyjnych u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, którzy wcześniej reagowali na leczenie kwetiapiną.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Istnieją różne schematy dawkowania w zależności od wskazania. Należy upewnić się, że pacjent otrzymał jasne instrukcje dotyczące właściwej dawki dla jego stanu klinicznego. Mogą być dostępne inne produkty zawierające kwetiapinę. Lekarz powinien przepisać najbardziej

odpowiednią postać farmaceutyczną, moc oraz dawkę w zależności od wieku, masy ciała i potrzebnej dawki.

Odpowiedniki dawek w przypadku strzykawki:

Objętość (mL)	Ilość kwetiapiny (mg)
1 mL	25 mg
2 mL	50 mg
4 mL	100 mg

Uwaga: całkowita objętość strzykawki wynosi 5 mL.

Odpowiedniki dawek w przypadku miarki dozującej:

Objętość (mL)	Ilość kwetiapiny (mg)
6 mL	150 mg
8 mL	200 mg
9 mL	225 mg
12 mL	300 mg
15 mL	375 mg
16 mL	400 mg
24 mL	600 mg

Uwaga: całkowita objętość miarki dozującej wynosi 20 mL.

## ***Dorośli***

### *Leczenie schizofrenii*

W leczeniu schizofrenii produkt leczniczy Kwexyma należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 50 mg (dzień 1), 100 mg (dzień 2), 200 mg (dzień 3) i 300 mg (dzień 4).

Od dnia 4. dawkę należy dostosować do zwykle skutecznej dawki wynoszącej 300 do 450 mg/dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawka może być dostosowana indywidualnie w zakresie 150 do 750 mg/dobę.

### *Leczenie umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego*

W leczeniu epizodów maniakalnych produkt leczniczy Kwexyma należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 100 mg (dzień 1), 200 mg (dzień 2), 300 mg (dzień 3) i 400 mg (dzień 4). Dalsze dostosowanie dawki do maksymalnie 800 mg/dobę do dnia 6. należy przeprowadzić zwiększając dawkę nie więcej niż o 200 mg/dobę.

Dawka może być dostosowywana w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji w zakresie 200 do 800 mg/dobę. Zwykle skuteczna dawka wynosi 400 do 800 mg/dobę.

### *Leczenie epizodów dużej depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego*

Produkt leczniczy Kwexyma należy podawać raz na dobę przed snem. Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 50 mg (dzień 1), 100 mg (dzień 2), 200 mg (dzień 3) i 300 mg (dzień 4). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie wykazano dodatkowej korzyści z zastosowania dawki 600 mg w porównaniu z dawką 300 mg (patrz punkt 5.1). Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stosowania dawki 600 mg. Leczenie dawkami większymi niż 300 mg powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Na podstawie badań klinicznych, w razie problemów z tolerancją, można rozważyć zmniejszenie dawki do minimum 200 mg.

### *Zapobieganie nawrotom w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym*

W celu zapobiegania nawrotom epizodów maniakalnych, mieszanych lub depresyjnych pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie kwetiapiną w fazie ostrej, powinni kontynuować leczenie tą samą dawką. Dawka może być dostosowana w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, w zakresie 300 do 800 mg/dobę podawanej dwa razy na dobę. Ważne jest stosowanie najmniejszej skutecznej dawki w leczeniu podtrzymującym.

### ***Osoby w podeszłym wieku***

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, produkt leczniczy Kwexyma należy stosować z zachowaniem ostrożności u osób w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie dawkowania. Szybkość zwiększania dawki może być mniejsza, a dawka terapeutyczna mniejsza niż u młodszych pacjentów, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji. Średni klirens osoczowy kwetiapiny był o 30–50% mniejszy u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami.

Skuteczność i bezpieczeństwo nie zostały ocenione u pacjentów w wieku powyżej 65 lat z epizodami depresyjnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego.

### ***Dzieci i młodzież***

Produkt leczniczy Kwexyma nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących stosowania w tej grupie wiekowej. Dane z badań klinicznych kontrolowanych placebo przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

### ***Zaburzenia czynności nerek***

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

### ***Zaburzenia czynności wątroby***

Kwetiapina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie. Dlatego produkt leczniczy Kwexyma należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, zwłaszcza w początkowym okresie dawkowania. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpocząć od dawki 25 mg/dobę. Dawkę należy zwiększać codziennie o 25–50 mg/dobę do osiągnięcia dawki skutecznej, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji.

## Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Kwexyma można przyjmować niezależnie od posiłków.

Instrukcje dotyczące używania strzykawki i miarki dozującej, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

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

Ze względu na różne wskazania do stosowania kwetiapiny, profil bezpieczeństwa należy rozpatrywać biorąc pod uwagę rozpoznanie kliniczne pacjenta i stosowaną dawkę.

#### Dzieci i młodzież

Kwetiapina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat z powodu braku danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne wykazały, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa obserwowanego u dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane występowały u dzieci i młodzieży częściej niż u dorosłych (wzmoczony apetyt, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu, wymioty, nieżyt nosa i omdlenia) lub miały inne znaczenie kliniczne niż u dorosłych (objawy pozapiramidowe oraz drażliwość). Zaobserwowano również jedno działanie niepożądane, które nie było wcześniej obserwowane w badaniach u dorosłych — wzrost ciśnienia tętniczego. Zmiany w wynikach badań czynności tarczycy także były obserwowane u dzieci i młodzieży.

Długoterminowy wpływ leczenia kwetiapiną na wzrost i dojrzewanie nie był oceniany przez okres dłuższy niż 26 tygodni. Długoterminowe skutki dla rozwoju poznawczego i behawioralnego nie są znane.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży kwetiapina była związana z większym odsetkiem występowania objawów pozapiramidowych w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych z powodu schizofrenii, manii i depresji w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego (patrz punkt 4.8).

#### Samobójstwo i (lub) myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli i zachowań samobójczych oraz samouszkodzeń (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do momentu wystąpienia znaczącej remisji. Poprawa może nie nastąpić w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia lub dłużej, dlatego pacjenta należy ściśle monitorować aż do momentu poprawy. Z ogólnego doświadczenia klinicznego wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się na wczesnym etapie poprawy.

Lekarze powinni również uwzględnić potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z samobójstwem po nagłym odstawieniu kwetiapiny, ze względu na znane czynniki ryzyka związane z leczonym zaburzeniem.

Inne zaburzenia psychiczne, w których stosuje się kwetiapinę, również mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń samobójczych. Ponadto, te zaburzenia mogą współistnieć z epizodami dużej depresji. Z tego powodu środki ostrożności stosowane podczas leczenia epizodów dużej depresji, należy stosować również podczas leczenia innych zaburzeń psychicznych.

Pacjenci z wywiadem w kierunku zdarzeń samobójczych lub wykazujący istotny stopień myśli samobójczych przed rozpoczęciem leczenia są bardziej narażeni na wystąpienie myśli lub prób samobójczych i powinni być dokładnie monitorowani w trakcie leczenia. Metaanaliza badań klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących produktów leczniczych przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych u osób dorosłych w wieku poniżej 25 lat.

Pacjenci, szczególnie z grupy wysokiego ryzyka, powinni być uważnie obserwowani podczas leczenia farmakologicznego, zwłaszcza na początku leczenia oraz po zmianach dawkowania. Należy poinformować pacjentów (i ich opiekunów) o konieczności monitorowania pogorszenia objawów klinicznych, myśli samobójczych lub nietypowych zmian w zachowaniu i konieczności niezwłocznego zasięgnięcia porady lekarza w razie ich wystąpienia.

W krótkoterminowych badaniach z udziałem pacjentów z epizodami dużej depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego zaobserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń samobójczych u młodych dorosłych (poniżej 25 lat) leczonych kwetiapiną w porównaniu do placebo (odpowiednio 3,0% vs. 0%). Retrospektywne badanie populacyjne pacjentów z epizodami dużej depresji wykazało zwiększone ryzyko samouszkodzeń i samobójstw u osób w wieku 25–64 lata, bez wcześniejszych samouszkodzeń, podczas stosowania kwetiapiny łącznie z innymi lekami przeciwdepresyjnymi.

#### Ryzyko zaburzeń metabolicznych

Ze względu na możliwość pogorszenia parametrów metabolicznych, w tym zmiany masy ciała, stężenia glukozy we krwi (patrz hiperglikemia) oraz lipidów, które zaobserwowano w badaniach klinicznych, należy ocenić parametry metaboliczne pacjenta przed rozpoczęciem leczenia oraz regularnie monitorować je w trakcie terapii. W przypadku pogorszenia tych parametrów, należy wdrożyć odpowiednie postępowanie kliniczne (patrz również punkt 4.8).

#### Objawy pozapiramidowe (ang. *Extrapyramidal symptoms*, EPS)

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów z epizodami dużej depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, kwetiapina była związana z większym odsetkiem występowania objawów pozapiramidowych (EPS) w porównaniu do placebo (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Stosowanie kwetiapiny wiązało się z rozwojem akatyzy, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub uciążliwym uczuciem niepokoju ruchowego i potrzebą poruszania się, często z niemożnością spokojnego siedzenia lub stania. Objawy te najczęściej występują w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpią te objawy, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

### Dyskinezy późne

W przypadku wystąpienia objawów dyskinez późnych należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie kwetiapiny. Objawy późnych dyskinez mogą się nasilić lub nawet pojawić się po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8).

### Senność i zawroty głowy

Leczenie kwetiapiną było związane z sennością i objawami związanymi, takimi jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych dotyczących leczenia depresji dwubiegunowej, objawy te zazwyczaj pojawiały się w ciągu pierwszych 3 dni leczenia i miały głównie nasilenie łagodne do umiarkowanego. Pacjenci, u których senność ma duże nasilenie, powinni być poddani częstszej obserwacji przez co najmniej 2 tygodnie od jej wystąpienia lub do ustąpienia objawów. Może być konieczne rozważenie przerwania leczenia.

### Niedociśnienie ortostatyczna

Leczenie kwetiapiną wiąże się z występowaniem niedociśnienia ortostatycznego i związanych z nim zawrotów głowy (patrz punkt 4.8), które podobnie jak senność, zazwyczaj pojawiają się w początkowym okresie zwiększania dawki. Może to zwiększać ryzyko przypadkowych zranień (upadków), zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Dlatego pacjentów należy ostrzec, aby zachowali ostrożność do czasu, aż będą świadomi możliwych efektów działania leku. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, mózgowo-naczyniowymi lub innymi stanami predysponującymi do wystąpienia niedociśnienia. W przypadku wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wolniejsze jej zwiększanie, szczególnie u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

### Zespół bezdechu sennego

Zgłaszano przypadki zespołu bezdechu sennego u pacjentów stosujących kwetiapinę. U pacjentów otrzymujących jednocześnie leki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, a także u pacjentów z wywiadem lub ryzykiem bezdechu sennego, takich jak osoby otyłe lub mężczyźni, kwetiapinę należy stosować ostrożnie.

### Drgawki

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie stwierdzono różnicy w częstości występowania napadów drgawkowych pomiędzy grupą otrzymującą kwetiapinę a grupą placebo. Brak danych dotyczących częstości występowania napadów u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zaleca się ostrożność podczas leczenia pacjentów z drgawkami w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

### Złośliwy zespół neuroleptyczny

Złośliwy zespół neuroleptyczny był wiązany ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym kwetiapiny (patrz punkt 4.8). Do objawów klinicznych należą: hipertermia, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśniowa, niestabilność autonomiczna oraz zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej. W przypadku wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego należy przerwać stosowanie kwetiapiny i wdrożyć odpowiednie leczenie medyczne.

### Zespół serotoninowy

Równoczesne stosowanie produktu leczniczego Kwexyma z innymi produktami leczniczymi serotoninergicznymi, takimi jak inhibitory MAO, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne może prowadzić do wystąpienia zespołu serotoninowego, który może być stanem zagrożenia życia (patrz punkt 4.5).

Jeśli jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi serotoninergicznymi jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważne obserwowanie pacjenta, szczególnie na początku leczenia i podczas zwiększania dawki. Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować: zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, nieprawidłowości nerwowomięśniowe i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe.

W przypadku podejrzenia zespołu serotoninowego należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, w zależności od nasilenia objawów.

### Ciężka neutropenia i agranulocytoza

W badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny odnotowano przypadki ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilii  $<0,5 \times 10^9/L$ ). Większość przypadków występowała w ciągu pierwszych kilku miesięcy leczenia kwetiapiną, bez wyraźnego związku z dawką.

W doniesieniach po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu odnotowano przypadki zakończone zgonem. Potencjalne czynniki ryzyka obejmują występującą przed leczeniem zmniejszoną liczbę białych krwinek oraz neutropenię polekową w wywiadzie. Jednak występowały także przypadki bez stwierdzonych czynników ryzyka. Kwetiapinę należy odstawić u pacjentów z liczbą neutrofilii  $<1,0 \times 10^9/L$ . Pacjenta należy obserwować pod kątem objawów zakażenia oraz monitorować liczbę neutrofilii (do czasu kiedy ich ilość będzie  $>1,5 \times 10^9/L$ ) (patrz punkt 5.1).

Należy wziąć pod uwagę neutropenię u pacjentów z infekcją lub gorączką, szczególnie w przypadku braku oczywistych czynników predysponujących, i należy wdrożyć odpowiednie postępowanie kliniczne.

Należy poinstruować pacjentów, aby natychmiast zgłaszali pojawienie się objawów przedmiotowych i podmiotowych agranulocytozy lub infekcji (np. gorączka, osłabienie, letarg lub ból gardła) w dowolnym momencie leczenia kwetiapiną. U tych pacjentów należy niezwłocznie wykonać badanie liczby białych krwinek i bezwzględnej liczby neutrofilii, szczególnie w przypadku braku czynników predysponujących.

### Działanie cholinolityczne (przeciwcholinergiczne)

Norkwetiapina, czynny metabolit kwetiapiny, wykazuje umiarkowane do silnego powinowactwo do kilku podtypów receptorów muskarynowych. Może to przyczyniać się do występowania działań niepożądanych związanych z działaniem cholinolitycznym podczas stosowania kwetiapiny w zalecanych dawkach, podczas jednoczesnego stosowania innych leków o działaniu przeciwcholinergicznym oraz w przypadku przedawkowania. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących leki o działaniu przeciwcholinergicznym. Ostrożność należy zachować także u pacjentów z aktualnie rozpoznanym lub przebyłym zatrzymaniem moczu, klinicznie istotnym przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością jelit lub chorobami związanymi, zwiększonym ciśnieniem śródgałkowym lub jaskrą z wąskim kątem przesączania (patrz punkty 4.5, 4.8, 5.1 i 4.9).

## Interakcje

Patrz punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnymi induktorami enzymów wątrobowych, takimi jak karbamazepina czy fenytoina, znacząco zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia. W przypadku pacjentów otrzymujących substancje będące induktorami enzymów wątrobowych, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia kwetiapiną tylko wtedy, gdy lekarz uzna, że korzyści przewyższają ryzyko związane z odstawieniem induktora enzymów wątrobowych. Wszelkie zmiany dotyczące induktora powinny być wprowadzane stopniowo i w razie potrzeby zastąpione lekiem niebędącym induktorem (np. walproinianem sodu).

## Masa ciała

U pacjentów leczonych kwetiapiną obserwowano zwiększenie masy ciała, które należy monitorować i kontrolować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych (patrz punkty 4.8 i 5.1).

## Hiperglukemia

Rzadko zgłaszano przypadki hiperglukemii i (lub) rozwoju bądź nasilenia cukrzycy, czasami związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, w tym także przypadki zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach obserwowano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, co mogło stanowić czynnik predysponujący. Zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne zgodnie z aktualnymi zaleceniami dotyczącymi leków przeciwpsychotycznych. Pacjentów leczonych produktami leczniczymi przeciwpsychotycznymi należy obserwować pod kątem objawów hiperglukemii (takich, jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą lub z czynnikami ryzyka jej rozwoju monitorować regularnie pod kątem pogorszenia kontroli glikemii. Należy regularnie monitorować masę ciała.

## Lipidy

W badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny zaobserwowano zwiększenie stężenia trójglicerydów, frakcji LDL cholesterolu i cholesterolu całkowitego oraz zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu (patrz punkt 4.8). Zmiany lipidowe należy kontrolować zgodnie z zaleceniami klinicznymi.

## Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych oraz podczas stosowania zgodnego z Charakterystyką Produktu Leczniczego, kwetiapina nie była związana z przewlekłym wydłużeniem bezwzględnie odstępu QT. W badaniach po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu zgłaszano wydłużenie odstępu QT po zastosowaniu kwetiapiny w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) oraz po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami serca lub obciążonych wywiadem rodzinnym w kierunku wydłużenia odstępu QT. Zalecana jest ostrożność podczas stosowania z innymi produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT lub podczas jednoczesnego stosowania z neuroleptykami, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

### Zapalenie mięśnia sercowego i kardiomiopatia

Kardiomiopatię i zapalenie mięśnia sercowego zgłaszano w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu (patrz punkt 4.8). U pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii lub zapalenia mięśnia sercowego, należy rozważyć przerwanie stosowania kwetiapiny.

### Ciężkie skórne działania niepożądane (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR)

W związku ze stosowaniem kwetiapiny zgłaszano bardzo rzadko ciężkie skórne działania niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome, SJS), toksyczne nekroliza naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) i ostrą uogólnioną osutkę krostkową (ang. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP), rumień wielopostaciowy (ang. Erythema Multiforme, EM) i reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), które mogą być śmiertelne lub stanowić zagrożenie życia.

Ciężkie skórne działania niepożądane zwykle objawiają się jednym lub kilkoma z następujących objawów: rozległa wysypka skórna, która może być swędząca lub z towarzyszącymi krostkami, złuszczone zapalenie skóry, gorączka, limfadenopatia i możliwa eozynofilia lub neutrofilia. Większość tych reakcji wystąpiła w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia terapii kwetiapiną, niektóre reakcje DRESS wystąpiły w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia terapii kwetiapiną. W razie wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na wystąpienie tych ciężkich reakcji skórnych, należy natychmiast przerwać stosowanie kwetiapiny i rozważyć alternatywne leczenie.

### Objawy odstawienia

Po nagłym przerwaniu stosowania kwetiapiny zgłaszano ostre objawy odstawienia, takie jak bezsenność, nudności, ból głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Zaleca się stopniowe odstawianie leku przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

### Pacjenci w podeszłym wieku z objawami psychiatrycznymi w przebiegu chorób otępiennych

Kwetiapina nie jest zatwierdzona do leczenia psychozy związanej z otępieniem.

W randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo w populacji osób z otępieniem, w przypadku niektórych atypowych produktów leczniczych przeciwpsychotycznych, zaobserwowano około 3-krotnie zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych naczyniowo-mózgowych. Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka w przypadku innych produktów leczniczych przeciwpsychotycznych lub innych grup pacjentów. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

W metaanalizie danych dotyczących atypowych leków przeciwpsychotycznych stwierdzono, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychiatrycznymi w przebiegu otępienia występuje zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu z grupą placebo. W dwóch 10-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo dotyczących kwetiapiny w tej populacji pacjentów ((n=710); średnia wieku: 83 lata; zakres: 56-99 lat) śmiertelność w grupie leczonej kwetiapiną wynosiła 5,5% w porównaniu z 3,2% w grupie placebo. Pacjenci uczestniczący w tych badaniach zmarli z różnych przyczyn, które były zgodne z przewidywaniami dla tej populacji.

### Pacjenci w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona (ang. *Parkinson's Disease*, PD)/parkinsonizmem

Retrospektywne badanie populacyjne oceniające stosowanie kwetiapiny w leczeniu pacjentów z epizodami dużej depresji wykazało zwiększone ryzyko zgonu podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów w wieku >65 lat. Zależność ta nie była obserwowana po wykluczeniu z analizy pacjentów z PD. Należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest przepisywana pacjentom w podeszłym wieku z PD.

### Zaburzenia połykania

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

### Zaparcia i niedrożność jelit

Zaparcia stanowią czynnik ryzyka niedrożności jelit. Zgłaszano przypadki zaparc i niedrożności jelit podczas stosowania kwetiapiny (patrz punkt 4.8). Obejmuje to zgłoszenia zgonów u pacjentów, u których występuje większe ryzyko niedrożności jelit, w tym u tych, którzy przyjmują wiele leków jednocześnie, które zmniejszają motorykę jelit i (lub) mogą nie zgłaszać objawów zaparc. U pacjentów z niedrożnością jelit należy ściśle monitorować stan kliniczny i podjąć pilne działania lecznicze.

### Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

Zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) w związku ze stosowaniem produktów leczniczych przeciwpsychotycznych. Ponieważ u pacjentów leczonych produktami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka ŻChZZ, należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka ŻChZZ przed i w trakcie leczenia kwetiapiną i podjąć środki zapobiegawcze.

### Zapalenie trzustki

Zapalenie trzustki zgłaszano w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu. Wśród zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu, chociaż nie wszystkie przypadki były powiązane z czynnikami ryzyka, wielu pacjentów miało czynniki, o których wiadomo, że są związane z zapaleniem trzustki, takie jak zwiększone stężenie trójglicerydów (patrz punkt 4.4), kamienie żółciowe i spożywanie alkoholu.

### Informacje dodatkowe

Dane dotyczące stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z diwalproeksem lub litem w ostrych epizodach manii o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego są ograniczone; jednak terapia skojarzona była dobrze tolerowana (patrz punkt 4.8 i 5.1). Dane wykazały efekt addytywny w 3. tygodniu.

### Niewłaściwe stosowanie i nadużywanie

Zgłaszano przypadki niewłaściwego stosowania i nadużywania. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania kwetiapiny pacjentom nadużywającym alkoholu lub inne substancje w wywiadzie.

### Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera:

Sodu benzoesan: Ten produkt leczniczy zawiera 0,3 mg sodu benzoesanu w każdym mL.

Sorbitol (E420): Ten produkt leczniczy zawiera 30 mg sorbitolu w każdym mL.

Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol).

Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym do stosowania doustnego może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.

Glikol propylenowy (E1520): Ten produkt leczniczy zawiera 22,5 mg glikolu propylenowego w każdym mL.

Sód: Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na mL, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Metylu parahydroksybenzoesan (E218): produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

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

Biorąc pod uwagę główne działanie kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy, kwetiapinę należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi działającymi ośrodkowo oraz z alkoholem.

Kwetiapinę należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z produktami leczniczymi serotonergicznymi, takimi jak inhibitory MAO, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub trójpierścieniowe produkty lecznicze przeciwdepresyjne, ponieważ zwiększa się ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, stanu potencjalnie zagrażającego życiu (patrz punkt 4.4).

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

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest enzymem, który w układzie cytochromu P450 głównie odpowiada za metabolizm kwetiapiny. W badaniu interakcji u zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie kwetiapiny (dawka 25 mg) z ketokonazolem, inhibitorem CYP3A4, spowodowało 5- do 8-krotne zwiększenie AUC kwetiapiny. Na tej podstawie, jednoczesne stosowanie kwetiapiny z inhibitorami CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się również spożywania soku grejpfrutowego podczas terapii kwetiapiną.

W badaniu z podaniem dawek wielokrotnych w celu oceny farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed i w trakcie leczenia karbamazepiną (znanym induktorem enzymów wątrobowych), jednoczesne podawanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. To zwiększenie klirensu zmniejszyło ogólnoustrojową ekspozycję na kwetiapinę (mierzoną na

podstawie AUC) do średnio 13% ekspozycji podczas podawania samej kwetiapiny; chociaż u niektórych pacjentów zaobserwowano większy efekt. W wyniku tej interakcji mogą wystąpić mniejsze stężenia w osoczu, co może mieć wpływ na skuteczność terapii kwetiapiną. Jednoczesne podawanie kwetiapiny i fenytoiny (innego induktora enzymów mikrosomalnych) spowodowało znaczne zwiększenie klirensu kwetiapiny o ok. 450%. U pacjentów otrzymujących induktor enzymów wątrobowych, leczenie kwetiapiną należy rozpocząć tylko wtedy, gdy lekarz uzna, że korzyści ze stosowania kwetiapiny przewyższają ryzyko związane z odstawieniem induktora enzymów wątrobowych. Ważne jest, aby wszystkie zmiany dotyczące induktora były dokonywane stopniowo, a w razie potrzeby zastąpione przez produkt leczniczy nie będący induktorem (np. walproinianem sodu) (patrz punkt 4.4).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie była znacząco zmieniona przez jednoczesne podawanie produktów leczniczych przeciwdepresyjnych - imipraminy (znanego inhibitora CYP 2D6) lub fluoksetyny (znanego inhibitora CYP 3A4 i CYP 2D6).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie uległa znaczącej zmianie w wyniku równoczesnego podawania produktów leczniczych przeciwpsychotycznych, takich jak rysperydon lub haloperydol. Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i tiorydazyny spowodowało zwiększenie klirensu kwetiapiny o ok. 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie uległa zmianie podczas jednoczesnego podawania z cymetydyną.

Farmakokinetyka litu nie uległa zmianie podczas jednoczesnego podawania z kwetiapiną.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu oceniającym podawanie litu i kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo i kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych pacjentów z ostrą manią, zaobserwowano większą częstość występowania zdarzeń pozapiramidowych (w szczególności drżenia), senności i przyrostu masy ciała w grupie otrzymującej dodatkowo lit w porównaniu z grupą otrzymującą dodatkowo placebo (patrz punkt 5.1).

Podczas jednoczesnego stosowania sodu walproinianu i kwetiapiny, farmakokinetyka nie uległa zmianie istotnej klinicznie. Retrospektywne badanie z udziałem dzieci i młodzieży, którym podawano walproinian, kwetiapinę lub oba te leki, wykazało większą częstość występowania leukopenii i neutropenii w grupie leczonej skojarzeniem w porównaniu z grupami leczonymi monoterapią.

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

Należy zachować ostrożność, w przypadku stosowania jednocześnie kwetiapiny z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują zaburzenia równowagi elektrolitowej lub wydłużają odstęp QT.

Odnotowano przypadki fałszywie dodatnich wyników testów immunoenzymatycznych na metadon i trójpierścieniowe produkty lecznicze przeciwdepresyjne u pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Zaleca się potwierdzenie wyników wątpliwych w badaniach przesiewowych immunoenzymatycznych za pomocą odpowiednią metod chromatograficznych.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

#### *Pierwszy trymestr*

Umiarkowana ilość opublikowanych danych dotyczących ekspozycji podczas ciąży (tj. od 300 do 1000 zakończonych ciąż), w tym indywidualne raporty i niektóre badania obserwacyjne, nie wskazują zwiększonego ryzyka wad rozwojowych związanych z leczeniem. Jednak na podstawie wszystkich dostępnych danych nie można wyciągnąć jednoznacznego wniosku. Badania na zwierzętach wykazały toksyczość reprodukcyjną (patrz punkt 5.3). Dlatego kwetiapinę należy stosować w czasie ciąży tylko wtedy, gdy korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko.

#### *Trzeci trymestr*

U noworodków narażonych na produkty lecznicze przeciwpsychotyczne (w tym kwetiapinę) w trzecim trymestrze ciąży, występuje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) objawów odstawiennych, które mogą różnić się nasileniem i czasem trwania po porodzie. Zgłaszano pobudzenie, hipertonię, hipotonię, drżenie, senność, niewydolność oddechową lub zaburzenia karmienia. W związku z tym noworodki należy uważnie monitorować.

### Karmienie piersią

Bardzo ograniczone dane z opublikowanych doniesień okazały się niejednoznaczne w odniesieniu do przenikania kwetiapiny stosowanej w dawkach leczniczych do mleka ludzkiego. Ze względu na brak solidnych danych, decyzję o tym czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać terapię produktem Kwexyma, należy podjąć uwzględniając korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia kwetiapiną.

### Płodność

Wpływ kwetiapiny na płodność nie był oceniany w badaniach. U szczurów obserwowano efekty związane ze zwiększonym stężeniem prolaktyny we krwi, lecz wyniki te nie są bezpośrednio istotne w odniesieniu do ludzi (patrz punkt 5.3).

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Biorąc pod uwagę podstawowe działanie na ośrodkowy układ nerwowy, kwetiapina może wpływać na czynności wymagające pełnej sprawności umysłowej. Dlatego należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn, dopóki nie jest znana indywidualna wrażliwość pacjenta na lek.

## 4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane kwetiapiny ( $\geq 10\%$ ) to senność, zawroty głowy, ból głowy, suchość w ustach, objawy odstawienia, zwiększone stężenie trójglicerydów w surowicy, zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL), zmniejszone stężenie frakcji HDL cholesterolu, zwiększenie masy ciała, zmniejszone stężenie hemoglobiny i objawy pozapiramidowe.

Częstość występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem kwetiapiny przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 1), zgodnie z formatem zalecanym przez Radę Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych (CIOMS III Working Group; 1995).

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

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowana jest następująco: Bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (nie można być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny <sup>2</sup>	Leukopenia <sup>1, 28</sup> , zmniejszenie liczby neutrofilii, zwiększenie liczby eozynofili <sup>27</sup>	Neutropenia <sup>1</sup> , trombocytopenia, 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> , wolnego T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , całkowitego T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , zwiększenie stężenia TSH	Zmniejszenie wolnego T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , niedoczynność tarczycy <sup>21</sup>		Niewłaściwe wydzielanie hormonu antydiuretycznego	
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	Zwiększenie stężenia trójglicerydów <sup>10, 30</sup> , zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL) <sup>11, 30</sup> , zmniejszenie stężenia frakcji HDL	Zwiększone łaknienie, hiperglikemia <sup>6, 30</sup>	Hiponatremia <sup>19</sup> , cukrzyca <sup>1, 5</sup> , pogorszenie istniejącej cukrzycy	Zespół metaboliczny <sup>29</sup>		

	cholesterolu <sup>17, 30</sup> , zwiększenie masy ciała <sup>8, 30</sup>					
Zaburzenia psychiczne		Nietypowe sny i koszmary senne, myśli samobójcze i zachowania samobójcze <sup>20</sup>		Somnambulizm, i reakcje pokrewne, takie jak mówienie przez sen, zaburzenia odżywiania związane ze snem		
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy <sup>4, 16</sup> , senność <sup>2, 16</sup> , ból głowy, objawy pozapirami- dowe <sup>1, 21</sup>	Dyzartria	Napady drgawkowe <sup>1</sup> , zespół niepokojnych nóg, późne dyskinezy <sup>1, 5</sup> , omdlenia <sup>4, 16</sup> , stan splątania			
Zaburzenia serca		Tachykardia <sup>4</sup> , kołatanie serca <sup>23</sup>	Wydłużenie odstępu QT <sup>1, 12, 18</sup> , bradykardia <sup>32</sup>			Kardio- miopatia, zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie				
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnie- nie ortostatyczne <sup>4, 16</sup>		Żylna choroba zakrzepowo- zatorowa <sup>1</sup>		Udar mózgu <sup>33</sup>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiercia		Duszność <sup>23</sup>	Zapalenie błony śluzowej nosa			
Zaburzenia żołądkowo- jelitowe	Suchość w jamie ustnej	Zaparcia, niestrawność, wymioty <sup>25</sup>	Zaburzenia połykania	Zapalenie trzustki <sup>1</sup> , niędzyżońność jelit		

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy <sup>3</sup> , Zwiększenie aktywności gamma-GT w surowicy <sup>3</sup>	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) w surowicy <sup>3</sup>	Żółtaczka <sup>5</sup> Zapalenie wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					Obrzęk naczynioruchowy <sup>5</sup> , zespół Stevensa-Johnsona <sup>5</sup>	Toksyczna nekroliza naskórka, rumień wielopostaciowy, ostra uogólniona osutka kropkowa (AGEP), wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), zapalenie naczyń krwionośnych skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Rabdomioliza	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zatrzymanie moczu			
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy						Zespół odstawienia leku u noworodka <sup>31</sup>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia sprawności seksualnej	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia miesiączkowania		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy odstawienia <sup>1,9</sup>	Łagodna astenia, obrzęk obwodowy,		Złośliwy zespół neuroleptyczny <sup>1</sup> , hipotermia		

		drażliwość, gorączka				
Badania diagnostyczne				Zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi <sup>14</sup>		

1. Patrz punkt 4.4
2. Senność może wystąpić, zwykle w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia i zazwyczaj ustępuje w trakcie dalszego podawania kwetiapiny.
3. U niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę obserwowano bezobjawowe zwiększenie (odchylenie od normy do > 3 x górnej granicy normy w dowolnym momencie) aktywności aminotransferaz w surowicy (ALT, AST) lub gamma-GT. Zwiększenie to było zwykle odwracalne podczas dalszego leczenia kwetiapiną.
4. Kwetiapina, podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych przeciwpyschotycznych działających blokująco na receptory alfa 1-adrenergiczne, może często wywoływać niedociśnienie ortostatyczne, któremu towarzyszą zawroty głowy, tachykardia, a u niektórych pacjentów omdlenia, zwłaszcza w początkowym okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).
5. Częstość występowania tych działań niepożądanych wyliczono wyłącznie na podstawie danych po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu.
6. Stężenie glukozy we krwi na czczo  $\geq 7,0$  mmol/L ( $\geq 126$  mg/dL) lub stężenie glukozy we krwi nie na czczo  $\geq 11,1$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL) przynajmniej w jednym badaniu.
7. Zwiększenie częstości występowania dysfagii po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji dwubiegunowej.
8. Na podstawie >7% zwiększenia masy ciała w porównaniu do wartości początkowej. Występuje głównie w pierwszych tygodniach leczenia u osób dorosłych.
9. Najczęściej występującymi objawami odstawienia obserwowanymi w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii w fazie ostrej choroby były: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość występowania zmniejszała się znacząco po 1 tygodniu od przerwania leczenia.
10. Stężenie triglicerydów  $\geq 2,258$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL) (pacjenci  $\geq 18$  lat) lub  $\geq 1,694$  mmol/L ( $\geq 150$  mg/dL) (pacjenci <18 lat) co najmniej w jednym badaniu.
11. Stężenie cholesterolu  $\geq 6,2064$  mmol/L ( $\geq 240$  mg/dL) (pacjenci  $\geq 18$  lat) lub  $\geq 5,172$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL) (pacjenci <18 lat przynajmniej w jednym badaniu). Bardzo często obserwowano zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o  $\geq 0,769$  mmol/L ( $\geq 30$  mg/dL). Średnia zmiana u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie, wynosiła  $\geq 1,07$  mmol/L (41,7 mg/dL).
12. Patrz tekst poniżej.
13. Liczba płytek krwi  $\leq 100 \times 10^9/L$  przynajmniej w jednym badaniu.
14. Na podstawie raportów wystąpienia zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych dotyczących zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, niezwiązanego ze złośliwym zespołem neuroleptycznym.
15. Stężenie 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 wieku.
16. Mogą prowadzić do upadków.

17. Frakcja HDL cholesterolu:  $<1,025$  mmol/L ( $<40$  mg/dL) mężczyźni;  $<1,282$  mmol/L ( $<50$  mg/dL) kobiety w dowolnym momencie.
18. Częstość występowania u pacjentów, u których stwierdzono odstęp QTc w zakresie od  $<450$  msec do  $\geq 450$  msec ze zwiększeniem o  $\geq 30$  msec. W kontrolowanych placebo badaniach z kwetiapiną średnia zmiana i częstość występowania u pacjentów, u których wystąpiło znaczące klinicznie zwiększenie odstępu, są podobne w przypadku kwetiapiny i placebo.
19. Zmiana z  $>132$  mmol/L do  $\leq 132$  mmol/L przynajmniej w jednym badaniu.
20. Przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych zgłaszano podczas terapii kwetiapiną lub wkrótce po jej zakończeniu (patrz punkty 4.4 i 5.1).
21. Patrz punkt 5.1
22. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny do  $\leq 130$  g/L (8,07 mmol/L) u mężczyzn i  $\leq 120$  g/L (7,45 mmol/L) u kobiet w co najmniej jednym badaniu, wystąpiło u 11% pacjentów leczonych kwetiapiną we wszystkich badaniach, w tym w badaniach otwartych. U tych pacjentów średnie maksymalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny w dowolnym momencie wynosiło 15 g/L.
23. Zgłoszenia te często występowały w przypadku występowania tachykardii, zawrotów głowy, niedociśnienia ortostatycznego i (lub) współistniejącej choroby serca lub układu oddechowego.
24. Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do wartości potencjalnie istotnej klinicznie w dowolnym momencie po rozpoczęciu leczenia we wszystkich badaniach. Zmiany całkowitej T<sub>4</sub>, wolnej T<sub>4</sub>, całkowitej T<sub>3</sub> i wolnej T<sub>3</sub> są zdefiniowane jako  $<0,8$  x dolnej granicy normy (pmol/L), a zmiana wartości TSH jako  $>5$  mIU/L w dowolnym momencie.
25. Na podstawie zwiększonej częstości występowania wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku  $\geq 65$  lat).
26. Na podstawie zmiany liczby neutrofilów z wartości wyjściowej  $\geq 1,5 \times 10^9$ /L do  $<0,5 \times 10^9$ /L w dowolnym momencie leczenia i na podstawie pacjentów z ciężką neutropenią ( $<0,5 \times 10^9$ /L) i zakażeniem podczas wszystkich badań klinicznych kwetiapiny (patrz punkt 4.4).
27. Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po rozpoczęciu badania we wszystkich badaniach. Zmiany liczby eozynofiliów są zdefiniowane jako  $>1 \times 10^9$  komórek/L w dowolnym momencie.
28. Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po rozpoczęciu badania we wszystkich badaniach. Zmiany liczby krwinek białych są zdefiniowane jako  $\leq 3 \times 10^9$  komórek/L w dowolnym momencie.
29. Na podstawie raportów o zdarzeniach niepożądanych dotyczących zespołu metabolicznego ze wszystkich badań klinicznych z kwetiapiną.
30. U niektórych pacjentów w badaniach klinicznych obserwowano pogorszenie więcej niż jednego czynnika metabolicznego, którymi są: masy ciała, stężenia glukozy i lipidów we krwi (patrz punkt 4.4).
31. Patrz punkt 4.6
32. Może wystąpić na początku leczenia lub krótko po jego rozpoczęciem i może jej towarzyszyć niedociśnienie tętnicze i (lub) omdlenie. Częstość na podstawie raportów o zdarzeniach niepożądanych dotyczących bradykardii i powiązanych zdarzeniach we wszystkich badaniach klinicznych z kwetiapiną.
33. Na podstawie jednego retrospektywnego, nierandomizowanego badania epidemiologicznego.

Przypadki wydłużenia odstępu QT, komorowych zaburzeń rytmu, nagłych niespodziewanych zgonów, zatrzymania akcji serca i zaburzeń rytmu typu *torsades de pointes* zgłaszano podczas stosowania neuroleptyków i uważa się je za efekt tej grupy leków.

W związku z leczeniem kwetiapiną zgłaszano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczną nekrolizę naskórka (TEN), reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS).

### Dzieci i młodzież

Te same działania niepożądane opisane powyżej dla dorosłych, należy wziąć pod uwagę u dzieci i młodzieży. W poniższej tabeli podsumowano działania niepożądane, które występują częściej u dzieci i młodzieży (w wieku 10–17 lat) niż u dorosłych lub działania niepożądane, które nie zostały zidentyfikowane u dorosłych.

**Tabela 2. Działania niepożądane u dzieci i młodzieży związane z leczeniem kwetiapiną, które występują częściej niż u dorosłych lub nie zostały zidentyfikowane u dorosłych**

Częstości występowania działań niepożądanych są uszeregowane według następujących kryteriów: bardzo często (>1/10), często (>1/100, <1/10), niezbyt często (>1/1000, <1/100), rzadko (>1/10 000, <1/1000) i bardzo rzadko (<1/10 000).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste
Zaburzenia endokrynologiczne	Zwiększenie stężenia prolaktyny <sup>1</sup>	
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	Zwiększone łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	Objawy pozapiramidowe <sup>3,4</sup>	Omdlenia
Zaburzenia naczyniowe	Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi <sup>2</sup>	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Wymioty	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Drażliwość <sup>3</sup>

1. Stężenie prolaktyny (pacjenci <18 lat): >20 µg/L (>869,56 pmol/L) mężczyźni; >26 µg/L (>1130,428 pmol/L) kobiety w każdym wieku. Zwiększenie stężenia prolaktyny do >100 µg/L wystąpiło u mniej niż 1% pacjentów.
2. Na podstawie zmian powyżej klinicznie istotnych progów (przyjętych na podstawie kryteriów Narodowych Instytutów Zdrowia) lub zwiększenia >20 mmHg dla ciśnienia skurczowego lub >10 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego w dowolnym momencie w dwóch kontrolowanych placebo badaniach w leczeniu w fazie ostrej (3-6 tygodni) u dzieci i młodzieży.

3. Uwaga: Częstotliwość jest zgodna z częstością obserwowaną u dorosłych, ale może wynikać z innych uwarunkowań klinicznych u dzieci i młodzieży w porównaniu z dorosłymi.
4. Patrz punkt 5.1.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

#### Objawy

Ogólnie rzecz biorąc, zgłaszane objawy przedmiotowe i podmiotowe były objawami wynikającymi z nadmiernego nasilenia znanych farmakologicznych efektów substancji czynnej i były to senność i uspokojenie, tachykardia, niedociśnienia tętnicze i działanie przeciwcholinergiczne.

Przedawkowanie może prowadzić do wydłużenia odstępu QT, drgawek, stanu padaczkowego, rabdomiolizy, depresji oddechowej, zatrzymania moczu, dezorientacji, majaczenia i (lub) pobudzenia, śpiączki i zgonu. Pacjenci z występującą wcześniej ciężką chorobą układu sercowo-naczyniowego mogą być narażeni na zwiększone ryzyko skutków przedawkowania (patrz punkt 4.4, Niedociśnienie ortostatyczne).

#### Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje swoista odtrutka dla kwetiapiny. W razie wystąpienia ciężkich objawów należy wziąć pod uwagę możliwość zatrucia wieloma lekami, a pacjenta należy leczyć w oddziale intensywnej terapii, w tym uzyskać i utrzymać drożności dróg oddechowych, zapewnić odpowiednie natlenowanie krwi i wentylacji oraz monitorować i podtrzymywać czynność układu sercowo-naczyniowego.

Na podstawie literatury dostępnej publicznie, pacjenci z majaczeniem i pobudzeniem oraz ewidentnym zespołem przeciwcholinergicznym mogą być leczeni fizostyginą w dawce 1-2 mg (z ciągłym monitorowaniem EKG). Nie jest to zalecane jako standardowe leczenie ze względu na potencjalny ujemny wpływ fizostygminy na przewodnictwo wewnątrzsercowe. Fizostygmina może być stosowana, jeśli nie ma występującej nieprawidłowości w zapisie EKG. Nie należy stosować fizostygminy w przypadku zaburzeń rytmu, dowolnego stopnia bloku serca lub poszerzenia zespołu QRS.

Nie badano stosowania środków zmniejszających wchłanianie w razie przedawkowania, jednak płukanie żołądka może być wskazane w przypadku ciężkiego przedawkowania i jeśli to możliwe, należy je wykonać w ciągu godziny od zażycia produktu leczniczego. Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego.

W przypadku przedawkowania kwetiapiny odporne na leczenie niedociśnienie tętnicze należy leczyć odpowiednimi środkami, takimi jak płyny dożylnie i (lub) produkty lecznicze sympatykomimetyczne. Należy unikać adrenaliny i dopaminy, ponieważ pobudzenie receptorów beta-adrenergicznych może nasilać niedociśnienie tętnicze w przypadku blokady receptorów alfa-adrenergicznych wywołanej przez kwetiapinę.

Należy kontynuować ścisły nadzór medyczny i monitorowanie do czasu powrotu pacjenta do zdrowia.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, inne leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AH04

#### Mechanizm działania

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i obecny w osoczu jej aktywny metabolit, norkwetiapina, działają na wiele receptorów neuroprzekaźników. Kwetiapina i norkwetiapina wykazują powinowactwo do receptorów serotonergicznym (5HT<sub>2</sub>) i dopaminergicznym D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub> w mózgu. Uważa się, że za przeciwpsychotyczne działanie kliniczne i małą częstość pozapiramidowych działań niepożądanych kwetiapiny, w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi, odpowiada bardziej wybiórcze działanie antagonistyczne wobec receptorów 5HT<sub>2</sub>, niż na receptory D<sub>2</sub>. Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują zauważalnego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, ale mają duże powinowactwo do receptorów histaminergicznym i alfa<sub>1</sub>-adrenergicznym oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów alfa<sub>2</sub>-adrenergicznym. Kwetiapina ma również małe lub nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych, podczas gdy norkwetiapina ma umiarkowane do dużego powinowactwo do kilku receptorów muskarynowych, co może wyjaśniać działanie przeciwocholinergiczne (muskarynowe). Hamowanie czynnika transportującego norepinefrynę NET przez norkwetiapinę i jej częściowe działanie agonistyczne na receptory 5HT<sub>1A</sub> może przyczyniać się do skuteczności terapeutycznej kwetiapiny jako leku przeciwdepresyjnego.

#### Działania farmakodynamiczne

Kwetiapina wykazuje aktywność w testach aktywności przeciwpsychotycznej, takich jak test warunkowego unikania. Kwetiapina hamuje również działanie agonistów dopaminy, co można zbadać testami behawioralnymi lub elektrofizjologicznymi, i zwiększa stężenia metabolitów dopaminy, co jest neurochemicznym wskaźnikiem blokady receptora D<sub>2</sub>.

W badaniach przedklinicznych, w których oceniano ryzyko wywołania objawów pozapiramidowych stwierdzono, że kwetiapina różni się od typowych leków przeciwpsychotycznych i ma właściwości atypowe. Po długotrwałym stosowaniu kwetiapina nie powoduje nadwrażliwości receptora dopaminy D<sub>2</sub>. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie kateptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D<sub>2</sub>. Podczas przewlekłego stosowania kwetiapina wybiórczo hamuje przewodnictwo w neuronach układu limbicznego, wywołując blokadę depolaryzacyjną szlaku mezolimbicznego, ale nie wpływając na zawierające dopaminę neurony układu nigrostriatalnego. Ponadto zarówno po krótkim, jak i długotrwałym podawaniu kwetiapina w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małą

rodzaju *Cebus* uwrażliwionych na działanie neuroleptyków podawaniem haloperydolu lub wcześniej nie otrzymujących kwetiapiny (patrz punkt 4.8).

### Skuteczność kliniczna

#### *Schizofrenia*

W trzech kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów ze schizofrenią, z zastosowaniem zmiennych dawek kwetiapiny, nie wykazano różnic między grupami leczonymi kwetiapiną i placebo pod względem częstości wywoływania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków przeciwocholinergicznyc. Badanie kliniczne kontrolowane placebo oceniające zastosowanie stałych dawek kwetiapiny w zakresie od 75 do 750 mg/dobę nie wykazało zwiększenia częstości objawów pozapiramidowych ani jednoczesnego stosowania leków przeciwocholinergicznyc. Długookresowa skuteczność kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu w zapobieganiu nawrotom schizofrenii nie została sprawdzona w zaślepienyc badaniach klinicznych. W otwartyc badaniach, u pacjentów ze schizofrenią kwetiapina była skuteczna w utrzymaniu poprawy klinicznej podczas przedłużonego stosowania u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie początkowe, co sugeruje pewną długoterminową skuteczność leczenia.

#### *Zaburzenie afektywne dwubiegunowe*

W czterech kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, oceniających dawki kwetiapiny do 800 mg/dobę w leczeniu umiarkowanyc do ciężkyc epizodów manii w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego, przy czym w dwóch badaniach w monoterapii, a w dwóch w terapii skojarzonej z litem lub sodu walproinianem, nie wykazano różnic między grupami leczonymi kwetiapiną i placebo pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków przeciwocholinergicznyc.

W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano kwetiapinę w monoterapii w leczeniu umiarkowanyc do ciężkyc epizodów manii, wykazała ona większą skuteczność niż placebo w redukcji objawów maniakalnyc po 3 i po 12 tygodniach leczenia. Nie są dostępne dane z badań długoterminowyc, które mogłyby wykazać skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu kolejnym epizodom maniakalnym lub depresyjnym. Dane dotyczące kwetiapiny w skojarzeniu z walproinianem sodu (diwalproex) lub litem w leczeniu ostryc umiarkowanyc do ciężkyc epizodów maniakalnyc po 3 i 6 tygodni są ograniczone, jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Dane wykazały efekt addytywny w 3. tygodniu. Drugie badanie kliniczne nie wykazało efektu addytywnego w 6. tygodniu leczenia.

Mediana średniej dawki kwetiapiny w ostatnim tygodniu leczenia u pacjentów odpowiadających na leczenie wynosiła około 600 mg/dobę, a u około 85% pacjentów dawka była w zakresie od 400 do 800 mg/dobę.

W 4 badaniach klinicznych trwających 8 tygodni, u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkyc epizodami depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I lub II, kwetiapina o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg była istotnie statystycznie lepsza niż placebo w odniesieniu do istotnych miar wynikowyc: średniej poprawy w skali MADRS i odpowiedzi zdefiniowanej jako co najmniej 50% poprawa całkowitej punktacji w skali MADRS w porównaniu do wartości wyjściowej. Nie stwierdzono różnic w wielkości odpowiedzi pomiędzy grupami pacjentów, którzy otrzymali kwetiapinę o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach odpowiednio 300 mg i 600 mg.

W przedłużonej obserwacji w dwóch z powyższych badań wykazano, że długotrwałe leczenie pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie kwetiapiną o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 lub 600 mg, było skuteczniejsze w porównaniu z placebo w odniesieniu do objawów depresji, ale nie w odniesieniu do objawów maniakalnych.

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących zapobiegania nawrotom oceniających kwetiapinę w połączeniu z produktami leczniczymi stabilizującymi nastrój, u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, połączenie z kwetiapiną wykazało większą skuteczność niż monoterapia produktami leczniczymi stabilizującymi nastrój, w wydłużaniu czasu do nawrotu zmienionego nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego). Kwetiapinę podawano w dwóch dawkach podzielonych w łącznej dawce od 400 mg do 800 mg na dobę w skojarzeniu z litem lub walproinianem.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu z zastosowaniem litu i kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo i kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych pacjentów z ostrym epizodem manii, różnica w średniej poprawie w Skali Manii Younga (YMRS) między grupą otrzymującą dodatkowo lit a grupą otrzymującą dodatkowo placebo wyniosła 2,8 punktu, a różnica w odsetku pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (zdefiniowana jako 50% poprawa punktacji w skali YMRS względem wartości wyjściowej) wyniosła 11% (79% w grupie otrzymującej lit w porównaniu z 68% w grupie placebo).

W jednym długoterminowym badaniu (leczenie do 2 lat) oceniającym zapobieganie nawrotom u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanym, kwetiapina była bardziej skuteczna niż placebo w wydłużaniu czasu do nawrotu zmienionego nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego) u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I. Zmiany nastrojów obserwowano u 91 (22,5%) pacjentów w grupie kwetiapiny, u 208 (51,5%) pacjentów w grupie placebo i u 95 (26,1%) w grupie leczonej litem. Nie wydaje się, by u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na terapię kwetiapiną, po zmianie terapii z kwetiapiny na lit nastąpiło wydłużenie czasu do nawrotu zmienionego nastroju w porównaniu z dalszym leczeniem kwetiapiną.

Badania kliniczne wykazały, że kwetiapina jest skuteczna w leczeniu schizofrenii i manii, gdy jest podawana dwa razy na dobę, chociaż okres półtrwania kwetiapiną wynosi około 7 godzin. Potwierdzają to dane z badania z użyciem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), które wykazały, że połączenie kwetiapiny z receptorami 5HT<sub>2</sub> i D<sub>2</sub> utrzymywały się do 12 godzin po podaniu produktu leczniczego. Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności dawek większych niż 800 mg/dobę.

#### Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących schizofrenii i epizodów manii w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych była podobna do tej w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% w przypadku kwetiapiny i 8,0% w przypadku placebo; epizody manii w zaburzeniu dwubiegunowym: 11,2% w przypadku kwetiapiny i 11,4% w przypadku placebo).

W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących dużej depresji i epizodów depresji w zaburzeniach dwubiegunowych, obserwowano większy odsetek występowania objawów pozapiramidowych u pacjentów leczonych kwetiapiną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach dotyczących depresji w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wyniosła 8,9% w przypadku kwetiapiny w porównaniu do 3,8% w przypadku placebo. W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych

dotyczących stosowania kwetiapiny w monoterapii w leczeniu epizodów ciężkiej depresji łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% w przypadku kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu i 3,2% w przypadku placebo. W krótkoterminowym, kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku z epizodami ciężkiej depresji łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu i 2,3% w grupie placebo. Zarówno w przypadku depresji w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego, jak i w przypadku epizodów dużej depresji częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (np. akatyzi, zaburzeń pozapiramidowych, drżenia, dyskinez, dystonii, niepokoju, mimowolnych skurczów mięśni, nadpobudliwości psychoruchowej i sztywności mięśni) nie przekraczała 4% w żadnej z badanych grup.

W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem stałych dawek (w zakresie od 50 mg/dobę do 800 mg/dobę) (trwających od 3 do 8 tygodni), 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 zwiększeniem dla dawki dobowej 800 mg), w porównaniu do 0,2 kg u pacjentów w grupie placebo. Odsetek pacjentów leczonych kwetiapiną, u 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 zwiększeniem dla dawek dobowych 600 i 800 mg), w porównaniu do 3,7% u pacjentów w grupie placebo.

Sześciotygodniowe, randomizowane badanie z zastosowaniem litu i kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo i kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych pacjentów z epizodem ostrej manii wykazało, że leczenie skojarzone kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu z litem prowadzi do większej liczby zdarzeń niepożądanych (63% w porównaniu z 48% w przypadku kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu w połączeniu z placebo). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wykazały większą częstość występowania objawów pozapiramidowych zgłaszanych u 16,8% pacjentów w grupie otrzymującej dodatkowo lit i 6,6% w grupie otrzymującej dodatkowo placebo, z których większość stanowiło drżenie zgłaszane u 15,6% pacjentów w grupie otrzymującej dodatkowo lit i 4,9% w grupie otrzymującej dodatkowo placebo. Częstość występowania senności była większa w grupie otrzymującej kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu z litem (12,7%) w porównaniu z grupą otrzymującą kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu z placebo (5,5%). Ponadto, zwiększenie masy ciała ( $\geq 7\%$ ) na koniec okresu leczenia stwierdzono u większego odsetka pacjentów otrzymujących dodatkowo lit (8,0%) w porównaniu do pacjentów otrzymującej dodatkowo placebo (4,7%).

Dłuższe badania dotyczące zapobiegania nawrotom miały okres otwarty (od 4 do 36 tygodni), w którym pacjenci byli leczeni kwetiapiną, a następnie pacjenci byli losowo przydzielani do grupy stosującej kwetiapinę lub do grupy placebo. U pacjentów stosujących kwetiapinę średni zwiększenie masy ciała w okresie otwartym wyniósł 2,56 kg, a do 48. tygodnia okresu leczenia po wyborze losowym średnie zwiększenie masy ciała wyniosło 3,22 kg w porównaniu do wartości wyjściowej w okresie otwartym. U pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy placebo, średnie zwiększenie masy ciała w okresie otwartym wyniosło 2,39 kg, a do 48. tygodnia okresu leczenia po wyborze losowym średnie zwiększenie masy ciała wyniosło 0,89 kg w porównaniu do wartości wyjściowych w okresie otwartym.

W kontrolowanych placebo badaniach u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją, częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących naczyń mózgowych na 100 pacjentolat u pacjentów leczonych kwetiapiną nie była większa niż u pacjentów otrzymujących placebo.

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

Leczenie kwetiapiną wiązało się z zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy. Częstość występowania zmian TSH wynosiła 3,2% dla kwetiapiny w porównaniu z 2,7% dla placebo. Częstość występowania wzajemnych, potencjalnie istotnych klinicznie zmian stężeń zarówno  $T_3$  lub  $T_4$ , jak i TSH w tych badaniach była mała, a obserwowane zmiany stężenia hormonów tarczycy nie były związane z klinicznie objawową niedoczynnością tarczycy. Zmniejszenie całkowitego i frakcji wolnej  $T_4$  było maksymalne w ciągu pierwszych sześciu tygodni leczenia kwetiapiną, bez dalszego zmniejszenia podczas długotrwałego leczenia. W około 2/3 wszystkich przypadków zaprzestanie leczenia kwetiapiną wiązało się z odwróceniem wpływu produktu leczniczego na stężenie całkowite i frakcji wolnej  $T_4$ , niezależnie od czasu trwania leczenia.

#### *Zaćma/zmętnienia soczewki*

W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę potencjału kataraktogennego kwetiapiny (w dawkach 200–800 mg/dobę) w porównaniu z rysperydonem (2–8 mg/dobę) u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi, odsetek pacjentów ze zwiększeniem stopnia zmętnienia soczewki nie był większy w przypadku kwetiapiny (4%) w porównaniu z rysperydonem (10%), u pacjentów z okresem ekspozycji na produkt leczniczy wynoszącym co najmniej 21 miesięcy.

#### *Dzieci i młodzież*

##### Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny w leczeniu zaburzeń maniakalnych badano w 3-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo (n=284 pacjentów ze Stanów Zjednoczonych, w wieku 10–17 lat). Około 45% populacji pacjentów miało dodatkowo rozpoznanie ADHD. Ponadto, przeprowadzono 6-tygodniowe badanie kontrolowane placebo w leczeniu schizofrenii (n=222 pacjentów, w wieku 13–17 lat). W obu badaniach wykluczono pacjentów ze stwierdzonym brakiem odpowiedzi na kwetiapinę. Leczenie kwetiapiną rozpoczęto od dawki 50 mg/dobę, a w drugim dniu zwiększono do 100 mg/dobę; następnie dawkę zwiększono do dawki docelowej (zaburzenia maniakalne 400–600 mg/dobę; schizofrenia 400–800 mg/dobę) o 100 mg na dobę i była podawana w dwóch lub trzech dawkach podzielnych.

W badaniu dotyczącym zaburzeń maniakalnych, różnica zmiany średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów (LS) względem wartości początkowej całkowitej punktacji w skali YMRS (substancja czynna minus placebo) wyniosła –5,21 dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę i –6,56 dla kwetiapiny w dawce 600 mg/dobę. Odsetek odpowiedzi (poprawa punktacji w skali YMRS  $\geq 50\%$ ) wyniósł 64% w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 400 mg/dobę, 58% w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 600 mg/dobę i 37% w grupie placebo.

W badaniu dotyczącym schizofrenii, różnica zmiany średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów (LS) względem wartości wyjściowej całkowitej punktacja w skali PANSS (substancja czynna minus placebo) wyniosła -8,16 dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę i -9,29 dla kwetiapiny 800 mg/dobę. Ani mała dawka (400 mg/dobę), ani duża dawka (800 mg/dobę) kwetiapiny nie była bardziej skuteczna niż placebo pod względem odsetka pacjentów osiagających odpowiedź, zdefiniowaną jako  $\geq 30\%$  redukcja łącznej punktacji w skali PANSS względem wartości wyjściowej. Zarówno w zaburzeniach maniakalnych, jak i w schizofrenii wyższe dawki skutkowały liczbowo mniejszym odsetkiem odpowiedzi.

W trzecim krótkoterminowym badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem monoterapii kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) z depresją w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych, nie wykazano skuteczności leczenia.

Brak danych dotyczących utrzymania efektu leczenia lub zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

#### Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkoterminowych badaniach z udziałem dzieci i młodzieży z zastosowaniem kwetiapiny opisanych powyżej, częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie leczenia aktywnego w porównaniu z placebo wynosiła 12,9% w porównaniu z 5,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 3,6% w porównaniu z 1,1% w badaniu dotyczącym manii w zaburzeniu dwubiegunowym oraz 1,1% w porównaniu z 0% w badaniu dotyczącym depresji w zaburzeniu dwubiegunowym. Odsetki przypadków przyrostu masy ciała  $\geq 7\%$  względem wartości wyjściowych w grupie leczenia aktywnego w porównaniu z placebo, wynosiły 17% w porównaniu z 2,5% w badaniach dotyczącym schizofrenii i manii w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego oraz 13,7% w porównaniu z 6,8% w badaniu dotyczącym depresji w zaburzeniu dwubiegunowym. Odsetek zdarzeń związanych z samobójstwem w grupie leczenia aktywnego w porównaniu z placebo, wynosiły 1,4% w porównaniu z 1,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 1,0% w porównaniu z 0% w badaniu dotyczącym manii w zaburzeniu dwubiegunowym i 1,1% w porównaniu z 0% w badaniu dotyczącym depresji w zaburzeniu dwubiegunowym. Podczas przedłużonej fazy obserwacji po leczeniu w badaniu dotyczącym depresji w zaburzeniu dwubiegunowym, wystąpiły dwa dodatkowe zdarzenia związane z samobójstwem u dwóch pacjentów; jeden z tych pacjentów przyjmował kwetiapinę w momencie zdarzenia.

#### Bezpieczeństwo długoterminowe

26-tygodniowa otwarta, przedłużona faza badań w stanie ostrym (n=380 pacjentów), w którym kwetiapina była podawana w dawkach zmiennych w zakresie 400–800 mg/dobę, dostarczyła dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa. U dzieci i młodzieży zgłaszano zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, a zwiększone łaknienie, objawy pozapiramidowe i zwiększone stężenia prolaktyny w surowicy zgłaszano częściej u dzieci i młodzieży niż u pacjentów dorosłych (patrz punkty 4.4 i 4.8). W odniesieniu do przyrostu masy ciała, po uwzględnieniu prawidłowego wzrostu w dłuższej perspektywie, jako wyznacznik klinicznej istotnie zmiany przyjęto zwiększenie wskaźnika masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI) o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego od wartości wyjściowej; 18,3% pacjentów leczonych kwetiapiną przez co najmniej 26 tygodni spełniło to kryterium.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Kwetiapina, po podaniu doustnym, jest dobrze wchłaniana i intensywnie metabolizowana. Biodostępność kwetiapiny nie jest znacząco zmieniona przez zażywanie z pokarmem. Maksymalne stężenia molowe w stanie stacjonarnym czynnego metabolitu, norkwetiapiny, stanowią 35% stężeń obserwowanych dla kwetiapiny. Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa w całym zakresie zatwierdzonego dawkowania.

#### Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się z białkami osocza w około 83%.

#### Metabolizm

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, przy czym po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny, w postaci niezmienionej wydalane jest z moczem i w kale mniej niż 5% podanej dawki. Badania *in vitro* wykazały, że CYP3A4 jest głównym izoenzymem odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny za pośrednictwem cytochromu P450. Norkwetiapina powstaje i jest metabolizowana głównie przez CYP3A4.

Około 73% radioaktywności jest wydalane z moczem, a 21% w kale.

Stwierdzono, że kwetiapina i kilka jej metabolitów (w tym norkwetiapina) są słabymi inhibitorami aktywności ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 w warunkach *in vitro*. Zahamowanie cytochromu CYP w warunkach *in vitro* obserwuje się jedynie w stężeniach około 5 do 50 razy większych niż obserwowane u ludzi w zakresie dawek od 300 do 800 mg/dobę. Na podstawie tych wyników *in vitro* jest mało prawdopodobne, aby jednoczesne podawanie kwetiapiny z innymi lekami powodowało klinicznie istotne zahamowanie metabolizmu innego leku za pośrednictwem cytochromu P450. Z badań na zwierzętach wynika, że kwetiapina może indukować enzymy cytochromu P450. Jednak, w celowanym badaniu interakcji u pacjentów z psychozami nie stwierdzono zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

#### Eliminacja

Okresy półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i norkwetiapiny wynoszą odpowiednio około 7 i 12 godzin. Średnia frakcja molowa podanej dawki w postaci wolnej kwetiapiny i aktywnego metabolitu w osoczu ludzkim, norkwetiapiny, wydalana z moczem wynosi <5%.

#### *Szczególne grupy pacjentów*

##### Płeć

Farmakokinetyka kwetiapiny nie różni się u mężczyzn i kobiet.

##### Osoby w podeszłym wieku

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

##### Zaburzenia czynności nerek

Średni klirens osoczowy kwetiapiny był zmniejszony o około 25% u osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), ale indywidualne wartości klirensu mieściły się w prawidłowym zakresie.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Średni klirens osoczowy kwetiapiny zmniejsza się o około 25% u osób ze stwierdzonym zaburzeniem czynności wątroby (stabilna marskość alkoholowa wątroby). Ponieważ kwetiapina

jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby można spodziewać się zwiększenia stężenia w osoczu. U tych pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

#### Dzieci i młodzież

Poddano analizie dane z badań farmakokinetycznych przeprowadzonych z udziałem 9 dzieci w wieku 10–12 lat i 12 młodych pacjentów stosujących ustalone dawki 400 mg kwetiapiny 2 razy na dobę. W stanie stacjonarnym, znormalizowane względem dawki stężenia w osoczu związku macierzystego, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) były na ogół podobne, jak u dorosłych, chociaż  $C_{max}$  u dzieci miało wartości w górnej części zakresu obserwowanego u dorosłych. AUC i  $C_{max}$  dla czynnego metabolitu, norkwetiapiny, były większe, odpowiednio o około 62% i 49% u dzieci (w wieku 10-12 lat) i odpowiednio o 28% i 14% u nastolatków (w wieku 13-17 lat) w porównaniu z dorosłymi.

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

Nie obserwowano genotoksyczności kwetiapiny w serii badań dotyczących genotoksyczności *in vitro* i *in vivo*. U zwierząt laboratoryjnych przy klinicznie istotnym narażeniu zaobserwowano następujące zaburzenia, które dotychczas nie zostały potwierdzone w długoterminowych badaniach klinicznych:

U szczurów obserwowano odkładanie się pigmentu w tarczycy; u makaków jawajskich obserwowano przerost komórek pęcherzykowych tarczycy, zmniejszenie stężenia  $T_3$  w osoczu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek; u psów zmętnienie soczewki i zaćmę. (Zaćmy/zmętnienie soczewki - patrz punkt 5.1).

W badaniu toksycznego oddziaływania na zarodek i płód u królików obserwowano zwiększoną częstość występowania przykurczu łap przednich i tylnych. Efekt ten wystąpił w obecności wyraźnego oddziaływania leku na organizm matki, przejawiający się zmniejszonym przyrostem masy ciała ciężarnej samicy. Efekty te były widoczne przy poziomach ekspozycji samicy podobnych lub nieznacznie większych niż u ludzi podczas stosowania maksymalnej dawki terapeutycznej. Znaczenie tego spostrzeżenia dla stosowania leku u ludzi jest nieznane.

W badaniu dotyczącym płodności u szczurów, zaobserwowano marginalne zmniejszenie płodności samców i cięż urojonych, przedłużające się fazy międzyrujowe, wydłużony czas od kohabitacji do spółkowania i zmniejszony odsetek cięż. Efekty te są związane ze zwiększonym stężeniem prolaktyny i nie mają bezpośredniego znaczenia u ludzi ze względu na różnice gatunkowe w zakresie hormonalnej regulacji reprodukcji.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu benzoesan (E211)  
Metylu parahydroksybenzoesan (E218)  
Sacharyna sodowa (E954)  
Disodu fosforan (E339)  
Sorbitol roztwór 70% (E420)  
Glikol propylenowy (E1520)  
Glicerol (E422)

Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana  
Karmeloza sodowa (E466)  
Guma ksantan (E415)  
Poloksamer 188  
Makrogol 400 (E1521)  
Sukraloza (E955)  
Aromat wiśniowy  
Woda

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

Okres ważności: 18 miesięcy.

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 120 dni.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Produkt leczniczy Kwexyma jest pakowany w butelki szklane lub z politereftalanu etylenu (PET) z wieczkiem z PP z zabezpieczeniem przed dziećmi, w tekturowym opakowaniu.

Dozowniki: strzykawka z PE, o pojemności 5 mL z oznaczeniami co 0,5 mL i miarka dozująca z PP o pojemności 20 mL (z oznaczeniami 2,0 mL; 2,5 mL; 3,0 mL; 4,0 mL; 5,0 mL; 6,0 mL; 7,0 mL; 7,5 mL; 8,0 mL; 9,0 mL; 10,0 mL; 11,0 mL; 12,0 mL; 12,5 mL; 15,0 mL i 20,0 mL).

Adapter do butelek: LDPE i PE.

Wielkość opakowania: 60 mL i 120 mL.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

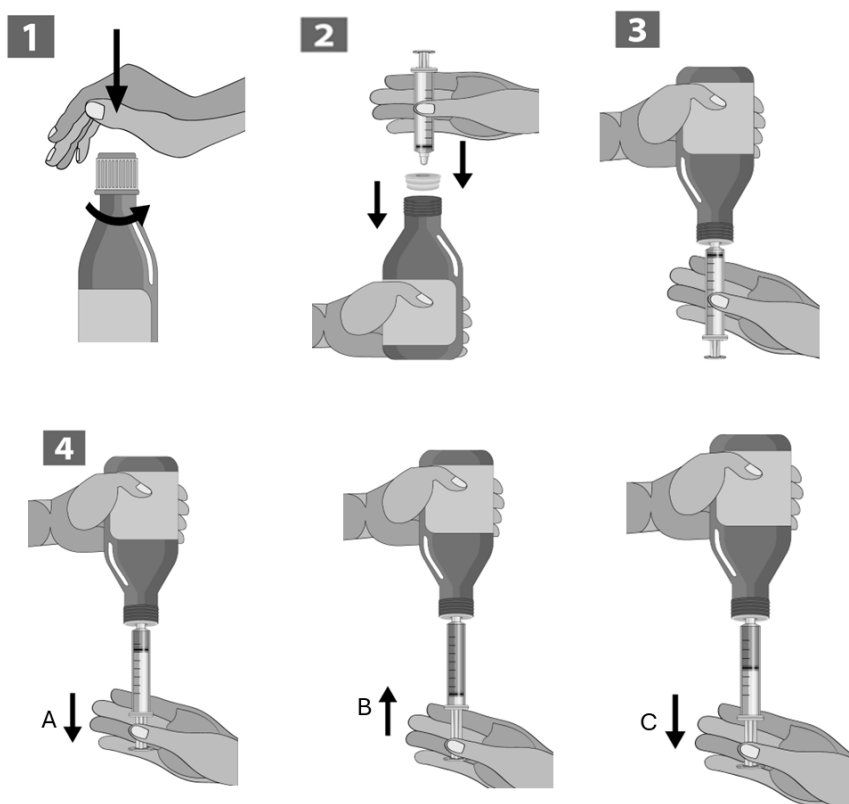
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Przed użyciem wstrząsnąć butelką przez 15 sekund.

### **Instrukcja używania strzykawki (dla dawek 5 mL lub mniejszych)**

1. W celu otwarcia butelki, nacisnąć nakrętkę i przekręcić ją w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara (rysunek 1).
2. Umieścić adapter strzykawki w szyjce butelki (rysunek 2).
3. Wziąć strzykawkę i umieścić ją w otworze adaptera (rysunek 2).
4. Odwrócić butelkę do góry dnem (rysunek 3).

5. Napelnić całą strzykawkę pociągając tłok w dół (rysunek 4A). Następnie nacisnąć tłok w górę do końca (cały lek znajdzie się z powrotem w butelce). Ma to na celu usunięcie ewentualnych pęcherzyków powietrza (rysunek 4B). Następnie, pociągnąć tłok w dół do właściwego oznaczenia dawki przepisanej przez lekarza. Jest ona podawana w mL (rysunek 4C).
6. Odwrócić butelkę tak aby dno ponownie było na dole.
7. Wyjąć strzykawkę z adaptera. Umieścić koniec strzykawki w ustach i powoli nacisnąć tłok z powrotem, aby przyjąć lek.
8. Umyć strzykawkę wodą i pozostawić do wyschnięcia przed ponownym użyciem.
9. Zamknąć butelkę plastikową zakrętką.
10. Strzykawkę należy stosować wyłącznie z tym lekiem.



**Instrukcja używania miarki dozującej (dla dawek większych niż 5 mL)**

1. W celu otwarcia butelki, nacisnąć nakrętkę i przekręcić ją w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara (rysunek 1).
2. Wlać lek do miarki dozującej do oznaczenia wymaganej dawki (rysunek 2). W przypadku niektórych dawek należy użyć miarki dwa razy.
3. Umyć miarkę dozującą wodą i pozostawić do wyschnięcia przed ponownym użyciem.
4. Zamknąć butelkę plastikową zakrętką.

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

Exeltis Poland Sp. z o.o.  
ul. Szamocka 8  
01-748 Warszawa

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

Pozwolenie nr 29286

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.10.2025 r.

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

22.05.2026 r.