

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Quetiapine Lupin, 150 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera 150 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny w ilości 172,68 mg).  
Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna w ilości 115,32 mg na tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Żółte, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z wytłoczoną liczbą „150” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Quetiapine Lupin tabletki powlekane jest wskazany do stosowania w:

- leczeniu schizofrenii,
- leczeniu choroby dwubiegunowej, w tym:
  - w leczeniu epizodów maniakalnych o umiarkowanym lub dużym nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej,
  - w leczeniu epizodów dużej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej,
  - w zapobieganiu nawrotom u pacjentów z chorobą dwubiegunową, u których epizod maniakalny lub depresyjny nastąpił po leczeniu kwetiapiną.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W każdym ze wskazań do stosowania obowiązuje inny schemat dawkowania. Należy zatem dopilnować, aby pacjent otrzymał zrozumiałe informacje na temat odpowiedniego dawkowania w jego konkretnym schorzeniu.

##### Dawkowanie

##### *Dorośli*

##### Leczenie schizofrenii

W leczeniu schizofrenii produkt leczniczy Quetiapine Lupin tabletki powlekane należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 50 mg w pierwszym dniu leczenia, 100 mg w drugim dniu leczenia, 200 mg w trzecim dniu leczenia i 300 mg w czwartym dniu leczenia. Począwszy od czwartego dnia leczenia dawkę należy utrzymać lub zwiększać do zazwyczaj skutecznej dawki w zakresie od 300 do 450 mg/dobę. W zależności od indywidualnej skuteczności klinicznej i tolerancji leku dawkę można zmieniać w zakresie od 150 do 750 mg/dobę.

### Leczenie epizodów maniakalnych o umiarkowanym lub dużym nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej

W leczeniu epizodów maniakalnych w przebiegu choroby dwubiegunowej produkt leczniczy Quetiapine Lupin tabletki powlekane powinien być podawany dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 100 mg w pierwszym dniu leczenia, 200 mg w drugim dniu leczenia, 300 mg w trzecim dniu leczenia i 400 mg w czwartym dniu leczenia. Następnie, do szóstego dnia leczenia, dawka powinna być zwiększana do 800 mg/dobę, maksymalnie co 200 mg/dobę.

Dawkę można zmieniać w zakresie od 200 do 800 mg/dobę w zależności od indywidualnej skuteczności klinicznej i tolerancji leku. Zazwyczaj skuteczna dawka mieści się w zakresie od 400 do 800 mg/dobę.

### Leczenie epizodów depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej

Produkt leczniczy Quetiapine Lupin tabletki powlekane należy podawać raz na dobę na noc. Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 50 mg w pierwszym dniu leczenia, 100 mg w drugim dniu leczenia, 200 mg w trzecim dniu leczenia i 300 mg w czwartym dniu leczenia. Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie stwierdzono żadnych dodatkowych korzyści w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 600 mg w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących dawkę 300 mg (patrz punkt 5.1). Indywidualni pacjenci mogą odnieść korzyści z przyjmowania dawki 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarzy posiadających doświadczenie w leczeniu choroby dwubiegunowej. U indywidualnych pacjentów, w przypadku obaw o tolerancję leku, badania kliniczne wykazały, że można w takich wypadkach rozważyć zmniejszenie dawki, jednak nie bardziej niż do 200 mg.

### Zapobieganie nawrotom choroby dwubiegunowej

W celu zapobiegania nawrotom epizodów maniakalnych, mieszanych lub depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej pacjenci, którzy zareagowali na kwetiapinę w ostrej fazie leczenia choroby dwubiegunowej, powinni kontynuować przyjmowanie tego leku w tej samej dawce. Dawkę tę można zmieniać w zakresie od 300 do 800 mg/dobę dwa razy na dobę w zależności od indywidualnej skuteczności klinicznej i tolerancji leku. Bardzo ważne jest stosowanie w leczeniu podtrzymującym najmniejszej skutecznej dawki.

### Osoby w podeszłym wieku

Jak w przypadku wszystkich leków przeciwpsychotycznych, produkt leczniczy Quetiapine Lupin tabletki powlekane powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie na początku leczenia. W zależności od indywidualnej skuteczności klinicznej u pacjenta i tolerancji leku konieczne może być wolniejsze dokonywanie zmian dawki leku oraz zastosowanie mniejszej dobowej dawki leczniczej niż w przypadku młodszych pacjentów. Średni klirens kwetiapiny z osocza u osób w podeszłym wieku był o 30-50% mniejszy niż u młodszych pacjentów.

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

### Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Quetiapine Lupin tabletki powlekane u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak odpowiednich danych uzasadniających stosowanie tego leku w tej grupie wiekowej. Dostępność dowodów naukowych uzyskanych w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

### Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek nie ma konieczności modyfikowania dawkowania.

## *Zaburzenie czynności wątroby*

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. W związku z tym produkt leczniczy Quetiapine Lupin tabletki powlekane powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z udokumentowanym zaburzeniem czynności wątroby, szczególnie na początku leczenia. U pacjentów z udokumentowanym zaburzeniem wątroby leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg/dobę. Dawkowanie należy zwiększać codziennie o 25 lub 50 mg/dobę do osiągnięcia dawki skutecznej, w zależności od indywidualnej skuteczności klinicznej i tolerancji leku.

## Sposób podawania

Produkt leczniczy Quetiapine Lupin tabletki powlekane można stosować niezależnie od posiłków.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie omawianego produktu leczniczego z inhibitorami cytochromu P450 3A4, takimi jak inhibitory proteazy HIV, leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon. (Porównaj punkt 4.5).

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

Ponieważ produkt leczniczy Quetiapine Lupin tabletki powlekane ma kilka wskazań do stosowania, profil bezpieczeństwa powinien być rozważany odpowiednio do rozpoznania postawionego u danego pacjenta oraz do stosowanej u niego dawki.

#### Dzieci i młodzież (w wieku od 10 do 17 lat)

Nie zaleca się stosowania kwetiapiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak odpowiednich danych uzasadniających stosowanie tego leku w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne wykazały, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa określonego u dorosłych (patrz punkt 4.8) pewne zdarzenia niepożądane występowały z większą częstością u dzieci i młodzieży niż u dorosłych (wzmoczone łaknienie, podwyższone stężenie prolaktyny w surowicy oraz objawy pozapiramidowe), a jedno zdarzenie niepożądane nie zostało odnotowane nigdy wcześniej w badaniach z udziałem dorosłych (skoki ciśnienia tętniczego). U dzieci i młodzieży obserwowano odchylenia w parametrach czynnościowych tarczycy.

Co więcej, nie badano długookresowych implikacji leczenia kwetiapiną dla bezpieczeństwa, jeżeli chodzi o wzrost i dojrzewanie, przez dłużej niż 26 tygodni. Nie są znane długookresowe implikacje dla rozwoju poznawczego i behawioralnego.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży leczonych kwetiapiną w postaci tabletek powlekanych stosowanie kwetiapiny wiązało się ze częstszym występowaniem objawów pozapiramidowych niż w grupie placebo u pacjentów leczonych z powodu schizofrenii oraz z powodu manii w przebiegu choroby dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

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

Depresja w chorobie dwubiegunowej wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samouszkodzeń i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do momentu wystąpienia klinicznie istotnej remisji. Ponieważ w pierwszych kilku tygodniach leczenia, a nawet dłużej, może nie dojść do poprawy, pacjenci powinni pozostawać pod

ściśłą kontrolą lekarską do momentu wystąpienia poprawy. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, iż ryzyko samobójstwa może wzrastać na wczesnych etapach poprawy klinicznej.

Lekarz powinien ponadto uwzględnić potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym odstawieniu kwetiapiny, ze względu a znane czynniki ryzyka występujące w leczonej chorobie.

Inne schorzenia psychiatryczne, z powodu których może być przepisywana kwetiapina, również mogą się wiązać ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń związanych z próbami samobójczymi. Schorzenia te mogą ponadto współwystępować z epizodami dużej depresji. Podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi powinno się w związku z tym podejmować te same środki ostrożności co podczas leczenia pacjentów z epizodami dużej depresji.

Pacjenci z dodatnim wywiadem w kierunku zdarzeń związanych z próbami samobójczymi bądź pacjenci, u których stwierdza się znaczne występowanie myśli samobójczych przed rozpoczęciem leczenia narażeni są na zwiększone ryzyko występowania myśli samobójczych lub podejmowania prób samobójczych i powinni oni być poddawani uważnej 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.

Podczas leczenia, szczególnie na jego początku i każdorazowo po zmianie dawki, pacjenci, zwłaszcza z grupy wysokiego ryzyka, powinni być uważnie obserwowani. Pacjentów (a także ich opiekunów) powinno się poinformować o konieczności zwracania uwagi na wszelkie objawy ewentualnego pogorszenia się stanu pacjenta, wystąpienia zachowań lub myśli samobójczych i wszelkich nietypowych zmian w zachowaniu, a także o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza, gdyby objawy te wystąpiły.

W krótkookresowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z epizodami dużej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej stwierdzano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych dorosłych pacjentów (pacjentów w wieku poniżej 25 lat) leczonych kwetiapiną (3,0%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (0%).

### Objawy pozapiramidowe

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów leczonych z powodu epizodu dużej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej stosowanie kwetiapiny wiązało się ze częstszym występowaniem objawów pozapiramidowych niż w grupie placebo (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Stosowanie kwetiapiny wiązało się z rozwojem akatyzy charakteryzującej się subiektywnym nieprzyjemnym lub stresującym niepokojem i potrzebą przemieszczania się, którym często towarzyszyła niemożność usiedzenia lub ustania w jednym 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

W wypadku pojawienia się objawów podmiotowych i przedmiotowych dyskinez późnych należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie kwetiapiny. Objawy dyskinez późnych mogą się pojawić lub nasilić nawet po odstawieniu leku (patrz punkt 4.8).

### Senność i zawroty głowy

Leczenie kwetiapiną wiąże się z występowaniem senności i podobnych objawów, np. sedacji (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej objawy te pojawiały się w ciągu pierwszych 3 tygodni leczenia i w większości przypadków miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej, u których występuje senność o dużym nasileniu, mogą wymagać częstszego kontaktu z lekarzem przez co najmniej 2 tygodnie od pojawienia się senności lub do czasu zmniejszenia nasilenia objawów, przy czym może zaistnieć konieczność rozważenia przerwania leczenia.

W trakcie leczenia kwetiapiną może pojawiać się niedociśnienie ortostatyczne i związane z nim zawroty głowy (patrz punkt 4.8), które to objawy - podobnie jak senność - zwykle występują na początku okresu zwiększania dawkowania. Może to prowadzić do zwiększonej częstości występowania przypadkowych urazów (upadków), szczególnie w populacji osób w podeszłym wieku. Pacjentom powinno się zatem zalecać, aby zachowywali szczególną ostrożność dopóki nie poznają w pełni skutków działania leku.

### Choroby układu krążenia

Kwetiapina należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z udokumentowanymi chorobami układu krążenia, chorobami naczyń mózgowych lub innymi schorzeniami predysponującymi do występowania niedociśnienia tętniczego. Kwetiapina może powodować niedociśnienie ortostatyczne, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawkowania, w związku z czym, w przypadku wystąpienia tego objawu, powinno się rozważyć zmniejszenie dawki lub wolniejsze jej zwiększanie. U pacjentów ze współwystępującymi chorobami układu krążenia można rozważyć wolniejsze zwiększanie dawkowania leku.

### Napady padaczkowe

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie stwierdzono różnic pod względem częstości występowania napadów padaczkowych pomiędzy pacjentami leczonymi kwetiapiną a pacjentami otrzymującymi placebo. Brak danych na temat częstości występowania napadów padaczkowych u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku zaburzeń padaczkowych. Jak w przypadku wszystkich leków przeciwpsychotycznych, zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku podawania omawianego produktu leczniczego pacjentom z dodatnim wywiadem w kierunku napadów padaczkowych (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 tego zespołu obejmują hipertermię, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśni, niestabilność autonomicznego układu nerwowego oraz podwyższoną aktywność kinazy kreatynowej. W wypadku ich wystąpienia kwetiapinę należy odstawić i zastosować odpowiednie leczenie.

### Ciężka neutropenia

W badaniach klinicznych nad kwetiapiną niezbyt często odnotowywano przypadki ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów  $<0,5 \times 10^9/l$ ). Większość przypadków ciężkiej neutropenii występowało kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Nie wykazano wyraźnej proporcjonalności nasilenia tego objawu od stosowanej dawki. W okresie porejestacyjnym stwierdzono, że po zaprzestaniu leczenia kwetiapiną dochodziło do ustępowania leukopenii i (lub) neutropenii. Możliwe czynniki ryzyka wystąpienia neutropenii obejmują małą wyjściową liczbę krwinek białych oraz dodatni wywiad w kierunku neutropenii polekowej. Kwetiapinę należy odstawić u pacjentów z liczbą neutrofilów  $<1,0 \times 10^9/l$ . Pacjentów należy obserwować czy nie występują u nich objawy podmiotowe i przedmiotowe zakażenia, a także kontrolować liczbę neutrofilów (do chwili przekroczenia przez nią wartości  $1,5 \times 10^9/l$ ) (patrz punkt 5.1).

## Interakcje

Porównaj punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnymi induktorami enzymów wątrobowych, np. karbamazepiną lub fenytoiną, prowadzi do znacznego zmniejszenia stężenia kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność jej stosowania. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe stosowanie kwetiapiny należy rozpoczynać wyłącznie wtedy, gdy lekarz uzna, że korzyści wynikające ze stosowania tego leku przewyższają ryzyko związane z odstawieniem leku indukującego enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby wszelkie zmiany w dawkowaniu leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywane były stopniowo i, jeśli konieczne, lek ten był zastępowany lekiem nieindukującym enzymów wątrobowych (np. walproinianem sodu).

## Masa ciała

U pacjentów leczonych kwetiapiną dochodziło do zwiększenia masy ciała, co powinno być monitorowane i leczone w uzasadnionych klinicznie przypadkach zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych (patrz punkty 4.8 i 5.1).

## Hiperglikemia

Opisywano rzadko przypadki hiperglikemii i (lub) zaostrzenia cukrzycy, w przebiegu których sporadycznie dochodziło do kwasicy ketonowej lub śpiączki, przy czym część z tych przypadków zakończyła się zgonem (patrz punkt 4.8). W części przypadków opisywano uprzednie zwiększenie masy ciała, które może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego pacjenta zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych. Pacjentów leczonych jakimkolwiek lekiem przeciwpsychotycznym, w tym kwetiapiną, powinno się obserwować czy nie wystąpią u nich objawy podmiotowe i przedmiotowe hiperglikemii (takich jak polidypsja, wielomocz, polifagia czy osłabienie siły mięśniowej), a pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka cukrzycy powinno się regularnie monitorować kątem zakresie ewentualnego pogorszenia stopnia wyrównania glikemii. Powinno się regularnie kontrolować masę ciała.

## Lipidy

W badaniach klinicznych nad kwetiapiną opisywano zwiększenie stężenia triglicerydów, cholesterolu frakcji LDL i cholesterolu całkowitego oraz zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL (patrz punkt 4.8). Zaburzenia gospodarki lipidowej należy korygować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

## Ryzyko metaboliczne

Ze względu na obserwowane w badaniach klinicznych zmiany masy ciała, stężenia glukozy (patrz: hiperglikemia) i stężenia lipidów może u poszczególnych pacjentów dochodzić do pogorszenia profilu ryzyka metabolicznego. Należy wówczas postępować zgodnie z obowiązującą praktyką kliniczną (patrz punkt 4.8).

## Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych oraz podczas przyjmowania leku zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL nie stwierdzono, aby stosowanie kwetiapiny wiązało się z przewlekłym wydłużeniem bezwzględniego odstępu QT. W okresie rejestracyjnym przypadki wydłużenia odstępu QT odnotowywano zarówno przy stosowaniu dawek leczniczych (patrz punkt 4.8), jak i po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Jak w przypadku wszystkich leków przeciwpsychotycznych, zaleca się zachowanie ostrożności przy zapisywaniu kwetiapiny pacjentom z chorobami układu krążenia lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku wydłużenia odstępu QT. Należy ponadto zachować ostrożność zapisując kwetiapinę jednocześnie z lekami, co do których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, lub jednocześnie z neuroleptykami, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z wrodzonym zespołem

wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

#### Nagle odstawienie leku

Po nagłym odstawieniu kwetiapiny opisywano ostre objawy odstawienne, np. bezsenność, nudności, ból głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Zaleca się stopniowe odstawianie leku przez okres co najmniej jednego lub dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

#### Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą w przebiegu otępienia

Kwetiapina nie jest dopuszczona do stosowania w leczeniu psychozy w przebiegu otępienia. W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z otępieniem, w przypadku stosowania niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych stwierdzano około 3-krotny wzrost ryzyka mózgowonaczyniowych zdarzeń niepożądanych. Mechanizm odpowiedzialny za wspomniany zwiększenie ryzyka nie został poznany. Zwiększonego ryzyka nie można wykluczyć w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych i innych populacji pacjentów. Kwetiapina powinna być stosowana z zachowaniem ostrożności u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru mózgu.

W metaanalizie badań nad stosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych stwierdzono, że pacjenci w podeszłym wieku z psychozą w przebiegu otępienia narażeni są na zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Jednak w dwóch 10-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo nad kwetiapiną w tej samej populacji pacjentów (n = 710; średnia wieku 83 lata, zakres 56-99 lat) częstość zgonów w grupie leczonej kwetiapiną wyniosła 5,5%, a w grupie otrzymującej placebo – 3,2%. Przyczyny zgonu pacjentów w tych badaniach były różne i odpowiadały spodziewanym dla tej populacji. Dane te nie dają podstaw do stwierdzenia związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy leczeniem kwetiapiną a zgonem w populacji pacjentów w podeszłym wieku cierpiących na otępienie.

#### 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.

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

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych opisywano 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 podjąć odpowiednie działania zapobiegawcze.

#### Dodatkowe informacje

Dane dotyczące stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z diwalproeksem lub solami litu w ostrych epizodach maniakalnych o umiarkowanym lub dużym nasileniu są ograniczone, mimo iż leczenie skojarzone jest dobrze tolerowane (patrz punkty 4.8 i 5.1). Z danych wynika istnienie efektu addytywnego w 3. tygodniu stosowania leków.

#### Laktoza

W skład produktu leczniczego Quetiapine Lupin tabletki powlekane wchodzi laktoza. Omawianego leku nie powinni przyjmować pacjenci z rzadko występującymi dziedzicznymi zaburzeniami takimi jak: nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp czy zespół złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

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

Zważywszy na fakt, iż działanie kwetiapiny dotyczy przede wszystkim ośrodkowego układu nerwowego, należy zachować ostrożność przy jej stosowaniu łącznie z innymi lekami o działaniu ośrodkowym oraz z alkoholem.

Najważniejszym izoenzymem odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny pośredniczony przez układ enzymatyczny cytochromu P450 (CYP) jest izoenzym CYP3A4. W badaniu nad interakcjami z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne podawanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem, który jest inhibitorem CYP3A4, prowadziło do wzrostu AUC kwetiapiny o 5 do 8 razy. Na tej podstawie stwierdzono, że jednoczesne stosowanie kwetiapiny i inhibitorów CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się ponadto spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia kwetiapiną.

W badaniu z zastosowaniem dawek wielokrotnych z udziałem pacjentów prowadzonym w celu ustalenia farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed i podczas leczenia karbamazepiną (która jest lekiem indukującym enzymy wątrobowe) stwierdzono, że jednoczesne podawanie karbamazepiny znamienne zwiększa klirens kwetiapiny. Ów zwiększony klirens kwetiapiny prowadził do zmniejszenia ekspozycji układowej na ten lek (wyrażonej za pomocą AUC) do średnio 13% ekspozycji stwierdzanej podczas podawania samej kwetiapiny, choć u niektórych pacjentów obserwowano większy efekt. W wyniku tej interakcji stężenie kwetiapiny w osoczu może być mniejsze, mogąc wpływać na skuteczność jej stosowania. Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (kolejnego leku indukującego enzymy mikrosomalne) prowadziło do znacznego zwiększenia klirensu kwetiapiny, bo aż o około 45%. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe stosowanie kwetiapiny powinno być rozpoczynane wyłącznie wtedy, gdy lekarz uzna, że korzyści wynikające ze stosowania tego leku przewyższają ryzyko związane z odstawieniem leku indukującego enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby wszelkie zmiany w dawkowaniu leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywane były stopniowo i, jeśli konieczne, lek ten był zastępowany lekiem nieindukującym enzymów wątrobowych (np. walproinianem sodu) (patrz punkt 4.4).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie ulegała znamionym zmianom w wyniku jednoczesnego podawania takich leków przeciwdepresyjnych, jak imipramina (inhibitor CYP2D6) lub fluoksetyna (inhibitor CYP3A4 i CYP2D6).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie ulegała znamionym zmianom w wyniku jednoczesnego podawania takich leków przeciwpsychotycznych, jak rysperydon czy haloperydol. 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.

Farmakokinetyka walproinianu sodu i kwetiapiny nie ulegała zmianom w stopniu klinicznie istotnym w wyniku jednoczesnego stosowania tych dwóch leków. W badaniu retrospektywnym obejmującym dzieci i młodzież, które otrzymywały walproinian, kwetiapinę lub oba te leki, stwierdzono większą częstość występowania leukopenii i neutropenii w grupie leczonej w sposób skojarzony niż w grupach poddawanych monoterapii.

Nie przeprowadzono formalnych badań nad interakcjami między kwetiapiną a powszechnie stosowanymi lekami wpływającymi na układ krążenia.

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



U pacjentów przyjmujących kwetiapinę opisywano przypadki fałszywie dodatnich wyników wykonywanych metodami immunoenzymatycznymi oznaczeń metadonu i tricyklicznych leków przeciwdepresyjnych. W przypadku 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

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania kwetiapiny u kobiet w ciąży. W dotychczas przeprowadzonych badaniach na zwierzętach nic nie wskazuje na szkodliwe działanie kwetiapiny, choć nie badano ewentualnego wpływu tego leku na narząd wzroku płodu. W związku z tym kwetiapinę należy stosować w ciąży tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami. U noworodków urodzonych przez kobiety, które w czasie ciąży przyjmowały kwetiapinę, opisywano objawy odstawienne.

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych, w tym kwetiapiny, w trzecim trymestrze ciąży są narażone na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) odstawiennych, które mogą mieć różne nasilenie i które mogą różnie długo utrzymywać się po porodzie. Opisywano przypadki pobudzenia psychoruchowego, hipertonii, hipotonii, drżeń, senności, niewydolności oddechowej lub zaburzeń przyjmowania pokarmu. W związku z powyższym noworodki powinno się uważnie monitorować.

##### Laktacja

Nie wiadomo, w jakim stopniu kwetiapina przechodzi do mleka kobiecego. Kobietom karmiącym piersią należy w związku z tym zalecać niekarmienie piersią podczas stosowania kwetiapiny.

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

Zważywszy na fakt, iż działanie kwetiapiny dotyczy przede wszystkim ośrodkowego układu nerwowego, lek ten może zaburzać wykonywanie czynności wymagających pełnej sprawności psychofizycznej. Pacjentów należy w związku z tym poinformować o tym, że nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn dopóki nie zostanie określona indywidualna podatność na wystąpienie wymienionych objawów.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane kwetiapiny to senność, zawroty głowy, suchość w jamie ustnej, lekkie osłabienie, zaparcia, częstoskurcz, niedociśnienie ortostatyczne i dyspepsja.

Jak w przypadku wszystkich leków przeciwpsychotycznych, ze stosowaniem kwetiapiny może się wiązać przyrost masy ciała, omdlenia, złośliwy zespół neuroleptyczny, leukopenia, neutropenia i obrzęki obwodowe.

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

---

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych została sklasyfikowana następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często (od  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

#### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

<i>Częste:</i>	leukopenia <sup>1</sup>
<i>Niezbyt częste:</i>	eozynofilia, małopłytkowość, niedokrwistość
<i>Rzadkie:</i>	agranulocytoza <sup>27</sup>
<i>Częstość nieznana:</i>	neutropenia <sup>1</sup>

#### *Zaburzenia układu immunologicznego*

<i>Niezbyt częste:</i>	reakcje nadwrażliwości
<i>Bardzo rzadkie:</i>	reakcja anafilaktyczna <sup>6</sup>

#### *Zaburzenia endokrynologiczne*

<i>Częste:</i>	hiperprolaktynemia <sup>16</sup> , zmniejszenie stężenia całkowitego T <sub>4</sub> <sup>25</sup> , zmniejszenie stężenia wolnej frakcji T <sub>4</sub> <sup>25</sup> , zmniejszenie stężenia całkowitego T <sub>3</sub> <sup>25</sup> , zwiększenie stężenia TSH <sup>25</sup>
<i>Niezbyt częste:</i>	zmniejszenie stężenia wolnej frakcji T <sub>3</sub> <sup>25</sup> , niedoczynność tarczycy <sup>22</sup>
<i>Bardzo rzadkie:</i>	nieadekwatne wydzielanie hormonu antydiuretycznego

#### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

<i>Częste:</i>	wzmożony apetyt
<i>Niezbyt częste:</i>	hiponatremia <sup>20</sup>
<i>Bardzo rzadkie:</i>	cukrzyca <sup>1,5,6</sup>

#### *Zaburzenia psychiczne*

<i>Częste:</i>	dziwaczne sny i koszmary nocne, myśli i zachowania samobójcze <sup>21</sup>
<i>Rzadkie:</i>	sennowłóctwo i pokrewne reakcje, np. mówienie przez sen i zaburzenie odżywiania związane ze snem

#### *Zaburzenia układu nerwowego*

<i>Bardzo częste:</i>	zawroty głowy <sup>4,17</sup> , senność <sup>2,17</sup> , ból głowy
<i>Częste:</i>	omdlenie <sup>4,17</sup> , objawy pozapiramidowe <sup>1,22</sup> , dyzartria
<i>Niezbyt częste:</i>	napady padaczkowe <sup>1</sup> , zespół niespokojnych nóg, dyskinezy późne <sup>1,6</sup>

#### *Zaburzenia serca*

<i>Częste:</i>	częstoskurcz <sup>4</sup> , kołatanie serca <sup>24</sup>
----------------	---

#### *Zaburzenia oka*

<i>Częste:</i>	nieostre widzenie
----------------	-------------------

#### *Zaburzenia naczyniowe*

<i>Częste:</i>	niedociśnienie ortostatyczne <sup>4,17</sup>
<i>Rzadkie:</i>	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa <sup>1</sup>

#### *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

<i>Częste:</i>	nieżyt nosa, duszność <sup>24</sup>
----------------	-------------------------------------

### *Zaburzenia żołądka i jelit*

- Bardzo częste:* suchość w jamie ustnej  
*Częste:* zaparcia, dyspepsja, wymioty<sup>26</sup>  
*Niezbyt częste:* dysfagia<sup>8</sup>

### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

- Rzadkie:* żółtaczką<sup>6</sup>, zapalenie wątroby

### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

- Bardzo rzadkie:* obrzęk naczynioruchowy<sup>6</sup>, zespół Stevensa-Johnsona<sup>6</sup>

### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

- Bardzo rzadkie:* Rabdomioliza

### *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*

- Niezbyt częste:* dysfunkcja seksualna  
*Rzadkie:* priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia miesiączkowania

### *Ciąża, połóg i okres okołoporodowy*

- Częstość nieznaną:* noworodkowy zespół odstawienia (patrz punkt 4.6)

### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

- Bardzo częste:* objawy odstawienne<sup>1,10</sup>  
*Częste:* łagodne osłabienie, obrzęki obwodowe, drażliwość, gorączka  
*Rzadkie:* złośliwy zespół neuroleptyczny<sup>1</sup>, hipotermia

### *Badania diagnostyczne*

- Bardzo częste:* podwyższone stężenie triglicerydów w surowicy<sup>11</sup>, podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego (głównie cholesterolu frakcji LDL)<sup>12</sup>, obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL<sup>18</sup>, przyrost masy ciała<sup>9</sup>, zmniejszenie stężenia hemoglobiny<sup>23</sup>  
*Częste:* podwyższona aktywność aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT)<sup>3</sup>, zmniejszona liczba neutrofilów, podwyższone stężenie glukozy we krwi do poziomu hiperglikemii<sup>7</sup>  
*Niezbyt częste:* podwyższona aktywność GGTP<sup>3</sup>, zmniejszenie liczby płytek krwi<sup>14</sup>, wydłużenie odstępu QT<sup>1,13,19</sup>  
*Rzadkie:* podwyższona aktywność kinazy fosfokreatynowej we krwi<sup>15</sup>

---

<sup>1</sup> Patrz punkt 4.4.

<sup>2</sup> Może wystąpić senność, zwykle w pierwszych dwóch tygodniach leczenia kwetiapiną, która zazwyczaj ustępuje w miarę dalszego podawania leku.

<sup>3</sup> U niektórych pacjentów otrzymujących kwetiapinę obserwowano podwyższoną aktywność aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT) lub GGTP. Zaburzenia te zwykle ustępowały w miarę kontynuowania leczenia kwetiapiną.

<sup>4</sup> Jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych wykazujących działanie blokujące receptory alfa<sub>1</sub>-adrenergiczne, kwetiapina często powoduje niedociśnienie ortostatyczne, któremu towarzyszą zawroty głowy, częstoskurcz oraz u niektórych pacjentów omdlenie, szczególnie w początkowej fazie zwiększania dawki. Patrz punkt 4.4.

<sup>5</sup> W bardzo rzadko występujących przypadkach obserwowano zaostrzenie wcześniej rozpoznanej cukrzycy.

- 6 Wyliczenie częstości występowania tych działań niepożądanych wykonano na danych rejestracyjnych.
- 7 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.
- 8 Zwiększoną częstość występowania dysfagii u pacjentów leczonych kwetiapiną w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo stwierdzano wyłącznie w badaniach klinicznych dotyczących depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.
- 9 Na podstawie zwiększenia masy ciała o  $>7\%$  wartości wyjściowej. Występuje głównie w pierwszych tygodniach leczenia u dorosłych.
- 10 W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii, w których oceniano objawy występujące po odstawieniu tego leku, najczęściej stwierdzanymi objawami odstawiennymi były: bezsenność, nudności, ból głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość występowania tych objawów uległa znamiennej obniżeniu po tygodniu od odstawienia omawianego leku.
- 11 Stężenie triglicerydów  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (u pacjentów  $\geq 18$ . roku życia) lub  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (u pacjentów  $< 18$ . roku życia) stwierdzone przynajmniej jednorazowo.
- 12 Stężenie cholesterolu  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (u pacjentów  $\geq 18$ . roku życia) lub  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (u pacjentów  $< 18$ . roku życia) 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 wśród pacjentów, u których odnotowano wspomniane zwiększenie stężenia, wyniosła 41,7 mg/dl (1,07 mmol/l).
- 13 Patrz tekst poniżej.
- 14 Liczba płytek krwi  $\leq 100 \times 10^9/l$  stwierdzona przynajmniej jednokrotnie.
- 15 W oparciu o dokonywane w toku badań klinicznych zgłoszenia zdarzeń niepożądanych polegających na zwiększeniu aktywności kinazy kreatynowej we krwi niezwiązanym ze złośliwym zespołem neuroleptycznym.
- 16 Stężenie prolaktyny (pacjenci  $> 18$ . roku życia):  $> 20$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 869,56$  pmol/l) u mężczyzn i  $> 30$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 1304,34$  pmol/l) u kobiet w dowolnym momencie.
- 17 Może prowadzić do upadków.
- 18 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.
- 19 Częstość występowania przesunięcia wartości QTc z  $< 450$  ms do  $\geq 450$  ms z wudłużeniem 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.
- 20 Przynajmniej jednokrotnie stwierdzone przesunięcie wartości z  $> 132$  mmol/l do  $< 132$  mmol/l.
- 21 Przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych opisywano podczas leczenia kwetiapiną oraz we wczesnym okresie po odstawieniu tego leku (patrz punkty 4.4 i 5.1).
- 22 Patrz punkt 5.1.
- 23 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 stwierdzano 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.
- 24 Odchyleniu temu często towarzyszył częstoskurcz, zawroty głowy, niedociśnienie ortostatyczne i (lub) współistniejące choroby serca i (lub) układu oddechowego.
- 25 Na podstawie zmiany wartości z poziomu wyjściowego, który był prawidłowy, do poziomu potencjalnie istotnego z klinicznego punktu widzenia w dowolnym momencie we wszystkich badaniach. Zmianę wartości stężenia całkowitego  $T_4$ , stężenia wolnej frakcji  $T_4$ , stężenia całkowitego  $T_3$  i stężenia wolnej frakcji  $T_3$  definiowano jako zmniejszenie poniżej 0,8-krotności dolnej granicy normy (pmol/l), a zmianę wartości stężenia TSH definiowano jako zwiększenie powyżej 5 mJ.m./l w dowolnym momencie.
- 26 Na podstawie zwiększenia częstości występowania wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku (czyli w wieku  $\geq 65$  lat).
- 27 Zmiana liczby neutrofilów z  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  na początku leczenia do  $< 0,5 \times 10^9/l$  w dowolnym momencie w trakcie leczenia.

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

#### Dzieci i młodzież (w wieku od 10 do 17 lat)

W przypadku dzieci i młodzieży należy przyjąć te same działania niepożądane co opisane powyżej w odniesieniu do dorosłych. W poniższej tabeli podano działania niepożądane występujące z większą częstością u pacjentów zaliczanych do dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) niż w populacji osób dorosłych, bądź też działania niepożądane, których nie odnotowywano w populacji osób dorosłych.

---

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych została sklasyfikowana następująco: 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  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

---

#### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

*Bardzo często:* wzmóżony apetyt

#### *Badania diagnostyczne*

*Bardzo często:* podwyższone stężenie prolaktyny<sup>1</sup>, skoki ciśnienia tętniczego<sup>2</sup>

#### *Zaburzenia układu nerwowego*

*Bardzo często:* objawy pozapiramidowe<sup>3</sup>

#### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

*Często:* drażliwość<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> Stężenie prolaktyny (pacjenci w wieku  $< 18$  lat):  $> 20$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 869,56$   $\text{pmol/l}$ ) u chłopców i  $> 26$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 1130,428$   $\text{pmol/l}$ ) u dziewcząt w dowolnym momencie. U mniej niż 1% pacjentów stwierdzano zwiększenie stężenia prolaktyny do wartości  $> 100$   $\mu\text{g/l}$ .

<sup>2</sup> 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 krótkookresowych (3-6 tygodni) badaniach kontrolowanych placebo z udziałem dzieci i młodzieży.

<sup>3</sup> Patrz punkt 5.1.

<sup>4</sup> Uwaga! Częstość występowania tego objawu jest co prawda podobna do częstości występowania u dorosłych, jednak u dzieci i młodzieży implikacje kliniczne są inne niż u dorosłych.

## **4.9 Przedawkowanie**

Ogólnie rzecz biorąc, zgłaszane objawy podmiotowe i przedmiotowe wynikały z bardzo nasilonego działania farmakologicznego leku, czyli obejmowały senność i sedację, częstoskurcz i niedociśnienie.

Zgony odnotowywano w badaniach klinicznych po ostrym przedawkowaniu w wyniku przyjęcia dawki 13,6 gramów oraz w okresie rejestracyjnym w wyniku przyjęcia dawki 6 gramów samej kwetiapiny. Pacjenci przeżywali jednak też ostre przedawkowanie w wyniku przyjęcia dawek do 30 gramów. W okresie rejestracyjnym odnotowano przypadki przedawkowania samej kwetiapiny prowadzące do zgonu lub śpiączki. Opisywano ponadto następujące zdarzenia po przedawkowaniu kwetiapiny stosowanej w monoterapii: wydłużenie odstępu QT, drgawki, stan padaczkowy, rabdomiolizę, depresję oddechową, zatrzymanie moczu, dezorientację, majaczenie i (lub) pobudzenie psychoruchowe. Pacjenci z ciężkimi chorobami układu krążenia mogą być narażeni na zwiększone ryzyko bardziej nasilonych objawów w przypadku przedawkowania (patrz punkt 4.4, podpunkt zatytułowany: „Choroby układu krążenia”).

## Leczenie przedawkowania

Nie istnieje swoista odtrutka dla kwetiapiny. W przypadku nasilonych objawów przedmiotowych należy rozważyć możliwość zatrucia wielolekowego; zaleca się wdrożenie intensywnej terapii, w tym udrożnienia i utrzymania drożności dróg oddechowych, zapewnienie odpowiedniego utlenowania i wentylacji oraz monitorowanie i podtrzymywanie czynności układu krążenia. Mimo iż nie badano zapobiegania wchłanianiu przedawkowanego leku, w ciężkich zatruciach może być wskazane płukanie żołądka, które – jeśli to możliwe – powinno zostać wykonane w ciągu godziny od przedawkowania. Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego.

W przypadku przedawkowania kwetiapiny odporne na leczenie niedociśnienie powinno być leczone za pomocą odpowiednich interwencji, np. podawania płynów dożylnych i (lub) sympatykomimetyków. Powinno się unikać stosowania adrenaliny i dopaminy, gdyż pobudzenie receptorów beta-adrenergicznych może nasilić niedociśnienie w związku z wywoływaną przez kwetiapinę blokadą receptorów alfa-adrenergicznych.

Pacjent powinien pozostawać pod ścisłym nadzorem lekarskim do wyzdrowienia.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, 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 szereg receptorów neuroprzebieżników. Kwetiapina i norkwetiapina wykazują powinowactwo w stosunku do występujących w mózgu receptorów serotonergicznym 5HT<sub>2</sub> i dopaminergicznym 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 w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Dodatkowo norkwetiapina wykazuje duże powinowactwo w stosunku do transportera noradrenaliny (NAT). Kwetiapina i norkwetiapina wykazują też duże powinowactwo w stosunku do receptorów histaminergicznym i α<sub>1</sub>-adrenergicznym oraz niższe powinowactwo w stosunku do receptorów α<sub>2</sub>-adrenergicznym i serotonergicznym 5HT<sub>1A</sub>. Kwetiapina nie wykazuje znaczącego powinowactwa w stosunku do receptorów muskarynowych ani receptorów benzodiazepinowych.

#### Skutki działania farmakodynamicznego

Kwetiapina wykazuje aktywność w testach działania przeciwpsychotycznego, np. w teście warunkowanego unikania. Kwetiapina blokuje też działanie agonistów dopaminy, które ilościowo jest oceniane albo metodami behawioralnymi, albo elektrofizjologicznymi, oraz powoduje zwiększenie stężenia metabolitów dopaminy będących neurochemicznym wykładnikiem blokady receptorów D<sub>2</sub>.

W badaniach przedklinicznych, w których oceniano ryzyko wywoływania objawów pozapiramidowych, kwetiapina nie przypominała typowych leków przeciwpsychotycznych i posiadała atypowy profil działania. Przy przewlekłym stosowaniu kwetiapina nie prowadzi do nadwrażliwości receptorów dopaminergicznym D<sub>2</sub>. Kwetiapina wywołuje jedynie miernie nasiloną katalepsję przy dawkach skutecznie blokujących receptory dopaminergiczne D<sub>2</sub>. Kwetiapina wykazuje wybiórczość działania w stosunku do układu limbicznego, wywołując blokadę depolaryzacji w obrębie zawierających dopaminę neuronów mezolimbicznych, jednak nie nigrostriatalnych. Kwetiapina przy krótkotrwałym i przewlekłym podawaniu w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małą

kapucynek uwrażliwionych na haloperydol i nieotrzymujących wcześniej żadnych leków neuroleptycznych (patrz punkt 4.8).

### Skuteczność kliniczna

#### *Schizofrenia*

W trzech kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów ze schizofrenią i z zastosowaniem różnych dawek kwetiapiny nie stwierdzono żadnej różnicy między kwetiapiną a placebo, jeżeli chodzi o częstość występowania objawów pozapiramidowych ani jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznyc. W badaniu kontrolowanym placebo, w którym oceniano stosowanie stałych dawek kwetiapiny w zakresie od 75 do 750 mg/dobę, nie stwierdzono zwiększenia częstości występowania objawów pozapiramidowych ani też częstszej konieczności jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznyc. Długookresowej skuteczności kwetiapiny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w zapobieganiu nawrotom schizofrenii nie weryfikowano w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem ślepej próby. W badaniach otwartych z udziałem pacjentów ze schizofrenią kwetiapina wykazywała skuteczność w podtrzymywaniu poprawy klinicznej w leczeniu kontynuacyjnym u pacjentów, u których stwierdzano początkową reakcję na leczenie, co sugeruje większą lub mniejszą skuteczność długookresową.

#### *Choroba dwubiegunowa*

W czterech badaniach kontrolowanych placebo oceniających stosowanie kwetiapiny w dawkach sięgających 800 mg w leczeniu umiarkowanych lub ciężkich epizodów maniakalnych w przebiegu choroby dwubiegunowej (przy czym w dwóch z tych badań kwetiapinę stosowano w monoterapii, a w pozostałych dwóch – w skojarzeniu z solami litu lub diwalproeksem) nie stwierdzono żadnej różnicy między kwetiapiną a placebo, jeżeli chodzi o częstość występowania objawów pozapiramidowych ani jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznyc.

W dwóch badaniach, w których kwetiapinę stosowano w monoterapii w leczeniu umiarkowanych lub ciężkich epizodów maniakalnych kwetiapina okazała się być skuteczniejsza od placebo w łagodzeniu objawów maniakalnych w 3. i 12. tygodniu stosowania. Brak danych z długookresowych badań, które mogłyby wykazać skuteczność stosowania kwetiapiny w zapobieganiu kolejnym epizodom maniakalnym lub depresyjnym. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z diwalproeksem lub solami litu w ostrych epizodach maniakalnych o umiarkowanym lub dużym nasileniu, a dotyczące 3. i 6. tygodnia stosowania, są ograniczone; leczenie skojarzone jest jednak dobrze tolerowane. Z danych wynika istnienie działania addytywnego w 3. tygodniu stosowania leków. Drugie badanie nie wykazało istnienia działania addytywnego w 6. tygodniu stosowania leków.

Średnia zeszlotygodniowa mediana dawki kwetiapiny u pacjentów reagujących na leczenie wynosiła w przybliżeniu 600 mg/dobę, a około 85% pacjentów reagujących na leczenie przyjmowało dawkę w zakresie od 400 do 800 mg/dobę.

W 4 ośmiotygodniowych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi epizodami depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej typu I lub II kwetiapina w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu o mocy 300 mg i 600 mg okazała się znamienne lepsza od placebo w zakresie istotnych punktów końcowyc: średniej poprawy punktacji na skali MADRS i w odniesieniu do reakcji na leczenie, którą zdefiniowano jako co najmniej 50% poprawę w zakresie łącznej punktacji na skali MADRS w stosunku do wartości wyjściowyc. Nie stwierdzono różnic w nasileniu działania między pacjentami, którzy otrzymywali dawkę 300 mg, a pacjentami otrzymującymi dawkę 600 mg.

W fazie kontynuacyjnej obu badań wykazano, że długookresowe leczenie pacjentów reagujących na kwetiapinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu o mocy 300 mg lub 600 mg było skuteczniejsze niż stosowanie placebo w odniesieniu do objawów depresyjnyyc, jednak nie w odniesieniu do objawów maniakalnyyc.

W dwóch badaniach oceniających zdolność do zapobiegania nawrotom, w których oceniano stosowanie kwetiapiny w skojarzeniu z lekami stabilizującymi nastrój, u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, połączenie z kwetiapiną okazało się lepsze od stosowania leków stabilizujących nastrój w monoterapii, jeżeli chodzi o wydłużanie czasu do nawrotu dowolnego epizodu afektywnego (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego). Kwetiapinę podawano dwa razy na dobę w dawce łącznej od 400 do 800 mg/dobę w skojarzeniu z solami litu lub walproinianem.

W jednym badaniu długookresowym (w którym okres leczenia sięgał 2 lat) oceniającym zdolność do zapobiegania nawrotom u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, kwetiapina okazała się lepsza od placebo w wydłużaniu czasu do nawrotu dowolnego epizodu afektywnego (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego) u pacjentów z chorobą dwubiegunową typu I. Liczba pacjentów ze zdarzeniem afektywnym wyniosła 91 (22,5%) w grupie leczonej kwetiapiną, 208 (51,5%) w grupie placebo oraz 95 (26,1%) w grupie leczonej solami litu. U pacjentów reagujących na kwetiapinę, przy porównaniu kontynuacji leczenia kwetiapiną ze zmianą na sole litu, stwierdzono, że przejście z kwetiapiny na sole litu nie wydaje się prowadzić do wydłużenia czasu do wystąpienia nawrotu zdarzenia afektywnego.

Badania kliniczne wykazały, że kwetiapina jest skuteczna w schizofrenii i manii przy podawaniu jej dwa razy na dobę, choć wykazuje ona farmakokinetyczny okres półtrwania wynoszący około 7 godzin. Dodatkowych danych na poparcie tego stwierdzenia dostarczyły dane z badania przeprowadzonego metodą pozytronowej tomografii emisyjnej (PET), w którym ustalono, że receptory 5HT<sub>2</sub> i D<sub>2</sub> pozostają zajęte przez kwetiapinę przez okres do 12 godzin. Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dawek większych niż 800 mg/dobę.

### Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkookresowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów ze schizofrenią oraz manią w przebiegu choroby dwubiegunowej zagregowana częstość występowania objawów pozapiramidowych w przypadku kwetiapiny i placebo była podobna (schizofrenia: 7,8% w przypadku kwetiapiny i 8,0% w przypadku placebo; mania w przebiegu choroby dwubiegunowej: 11,2% w przypadku kwetiapiny i 11,4% w przypadku placebo). Większą częstość występowania objawów pozapiramidowych u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo stwierdzano w krótkookresowych, kontrolowanych placebo klinicznych z udziałem pacjentów z dużą depresją i depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej. W krótkookresowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej zagregowana częstość występowania objawów pozapiramidowych wyniosła 8,9% w przypadku kwetiapiny i 3,8% w przypadku placebo. W krótkookresowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z dużą depresją zagregowana częstość występowania objawów pozapiramidowych wyniosła 5,4% w przypadku kwetiapiny stosowanej w monoterapii w postaci tabletek o opóźnionym uwalnianiu i 3,2% w przypadku placebo. W krótkookresowym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z dużą depresją zagregowana częstość występowania objawów pozapiramidowych wyniosła 9,0% w przypadku kwetiapiny stosowanej w monoterapii w postaci tabletek o opóźnionym uwalnianiu i 2,3% w przypadku placebo. Zarówno w depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej, jak i w dużej depresji częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (np. akatyzi, objawów pozapiramidowych, drżenia, dyskinez, dystonii, niepokoju psychoruchowego, mimowolnych skurczów mięśni, pobudzenia psychoruchowego i sztywności mięśni) nie była większa niż 4% w żadnej z badanych grup.

W krótkookresowych (trwających od 3 do 8 tygodni), kontrolowanych placebo badaniach nad stosowaniem stałych dawek średni przyrost masy ciała u pacjentów leczonych kwetiapiną wynosił od 0,8 kg dla dawki 50 mg/dobę do 1,4 kg dla dawki 600 mg/dobę (przy czym przyrost ten był mniejszy dla dawki 800 mg/dobę), a w grupie placebo wyniósł on 0,2 kg. Odsetek pacjentów leczonych kwetiapiną, u których masa ciała uległa zwiększeniu o  $\geq 7\%$ , wynosił od 5,3% dla dawki 50 mg/dobę



do 15,5% dla dawki 400 mg/dobę (przy czym przyrost ten był mniejszy dla dawek 600 mg/dobę i 800 mg/dobę), a w grupie placebo wyniósł 3,7%.

W dłużej prowadzonych badaniach nad zapobieganiem nawrotom stosowano okres otwartego leczenia (trwający od 4 do 36 tygodni), podczas którego pacjenci byli leczeni kwetiapiną, po którym następował okres randomizowanego odstawienia leku, podczas którego pacjenci byli przydzielani losowo do grupy otrzymującej kwetiapinę lub grupy otrzymującej placebo. Jeżeli chodzi o pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej kwetiapinę, średni przyrost masy ciała w okresie otwartego leczenia wyniósł 2,56 kg, a do 48. tygodnia okresu randomizowanego wartość tego parametru wyniosła 3,22 kg w porównaniu z wartością wyjściową w okresie otwartego leczenia. Jeżeli chodzi o pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo, średni przyrost masy ciała w okresie otwartego leczenia wyniósł 2,39 kg, a do 48. tygodnia okresu randomizowanego wartość tego parametru wyniosła 0,89 kg w porównaniu z wartością wyjściową w okresie otwartego leczenia.

W badaniach kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z psychozą w przebiegu otępienia częstość występowania mózgowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat nie okazała się większa wśród pacjentów leczonych kwetiapiną od częstości stwierdzanej u pacjentów otrzymujących placebo.

We wszystkich krótkookresowych 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 1,3% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania spadku liczby neutrofilii do zakresu od  $> 0,5$  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 (badaniach kontrolowanych placebo, badaniach otwartych, badaniach z aktywnym komparatorem) u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilii  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , częstość występowania co najmniej raz zmniejszenia liczby neutrofilii poniżej wartości  $1,5 \times 10^9/l$  wyniosła 2,9%, a zmniejszenia liczby neutrofilii poniżej wartości  $0,5 \times 10^9/l$  – 0,21% u pacjentów leczonych kwetiapiną.

Stosowanie kwetiapiny wiązało się z proporcjonalnym do zastosowanej dawki zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy. Częstość występowania zmian stężenia TSH wyniosła 3,2% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę i 2,7% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania zwiędziadlanych, potencjalnie istotnych klinicznie zmian stężenia zarówno  $T_3$  lub  $T_4$ , jak i TSH w tych badaniach była mała, a stwierdzane zmiany stężenia hormonów tarczycy nie były związane z klinicznie jawną niedoczynnością tarczycy.

Obniżenie stężenia całkowitego  $T_4$  i stężenia wolnej frakcji  $T_4$  osiągało maksimum w okresie pierwszych sześciu tygodni leczenia kwetiapiną, nie ulegając pogłębieniu w dalszym okresie leczenia. W około 2/3 przypadków zaprzestanie stosowania kwetiapiny wiązało się ze zniesieniem wpływu na stężenie całkowitego  $T_4$  i stężenie wolnej frakcji  $T_4$  bez względu na czas trwania leczenia.

#### Zaćma (zmętnienie soczewki)

W badaniu klinicznym, którego celem była ocena właściwości kataraktogennych kwetiapiny (stosowanej w dawkach od 200 do 800 mg/dobę) w porównaniu z rysperydonem (stosowanym w dawkach od 2 do 8 mg) u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniem schizoafektywnym, odsetek pacjentów, u których stwierdzano zwiększoną wartość wskaźnika zmętnienia soczewki, nie był większy w przypadku kwetiapiny (4%) niż w przypadku rysperydonu (10%) u pacjentów przyjmujących badany lek przez co najmniej 21 miesięcy.

### *Dzieci i młodzież (w wieku od 10 do 17 lat)*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny w leczeniu manii oceniano w 3-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo (n = 284 pacjentów z USA w wieku od 10 do 17 lat). Około 45% pacjentów biorących udział w badaniu miało też rozpoznane ADHD. Przeprowadzono dodatkowo 6-tygodniowe badanie kontrolowane placebo oceniające stosowanie kwetiapiny w leczeniu schizofrenii (n = 222 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat). W przypadku obu badań wykluczano pacjentów z udokumentowanym brakiem reakcji na kwetiapinę. Stosowanie kwetiapiny rozpoczynano od dawki 50 mg/dobę, którą w drugim dniu leczenia zwiększano do 100 mg/dobę; następnie dawkę stopniowo zwiększano co 100 mg/dobę w dwóch lub trzech dawkach podzielonych do dawki docelowej (od 400 do 600 mg/dobę w przypadku manii i od 400 do 800 mg/dobę w przypadku schizofrenii).

W badaniu dotyczącym manii różnica w zakresie średniej zmiany łącznej liczby punktów na skali YMRS (grupa substancji czynnej minus grupa placebo) w stosunku do wartości wyjściowych (średnia obliczana metodą najmniejszych kwadratów) wyniosła -5,21 dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę i -6,56 dla kwetiapiny w dawce 600 mg/dobę. Odsetek pacjentów reagujących na leczenie (poprawa liczby punktów na skali YMRS o  $\geq 50\%$ ) wyniósł 64% dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę, 58% dla kwetiapiny w dawce 600 mg/dobę i 37% dla placebo.

W badaniu dotyczącym schizofrenii różnica w zakresie średniej zmiany łącznej liczby punktów na skali PANSS (grupa substancji czynnej minus grupa placebo) w stosunku do wartości wyjściowych (średnia obliczana metodą najmniejszych kwadratów) wyniosła -8,16 dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę i -9,29 dla kwetiapiny w dawce 800 mg/dobę. Ani stosowanie kwetiapiny w małej dawce (400 mg/dobę), ani w dużej (800 mg/dobę) nie okazało się lepsze od stosowania placebo, jeżeli chodzi o odsetek pacjentów reagujących na leczenie, czyli pacjentów uzyskujących zmniejszenie łącznej liczby punktów na skali PANSS rzędu  $\geq 30\%$  w stosunku do wartości wyjściowych. Zarówno w manii, jak i w schizofrenii stosowanie większych dawek prowadziło do numerycznie niższych odsetków pacjentów reagujących na leczenie.

Brak jakichkolwiek danych na temat utrzymania się efektu leczniczego oraz na temat zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskano w 26-tygodniowym otwartym przedłużeniu wspomnianych krótkookresowych badań (n = 380 pacjentów), w którym kwetiapinę podawano w sposób zmienny w zakresie dawek od 400 do 800 mg/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).

### *Objawy pozapiramidowe*

W krótkookresowym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem młodzieży (od 13. do 17. roku życia) ze schizofrenią, w którym kwetiapinę stosowano w monoterapii, zagregowana częstość występowania objawów pozapiramidowych wyniosła 12,9% w przypadku kwetiapiny i 5,3% w przypadku placebo, choć częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych (np. akatyzji, drżenia, zaburzeń pozapiramidowych, hipokinez, niepokoju psychoruchowego, hiperaktywności psychoruchowej, sztywności mięśni, dyskinez) nie przekraczała 4,1% w żadnej z badanych grup. W krótkookresowym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży (od 10. do 17. roku życia) z manią w przebiegu choroby dwubiegunowej, w której kwetiapinę stosowano w monoterapii, zagregowana częstość występowania objawów pozapiramidowych wyniosła 3,6% w przypadku kwetiapiny i 1,1% w przypadku placebo. W długookresowym otwartym badaniu z udziałem pacjentów ze schizofrenią i manią w przebiegu choroby dwubiegunowej zagregowana częstość występowania objawów pozapiramidowych pojawiających się w trakcie leczenia wyniosła 10%.

### Przyrost masy ciała

W krótkookresowych badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) przyrost masy ciała o  $\geq 7\%$  stwierdzono u 17% pacjentów leczonych kwetiapiną i 2,5% pacjentów otrzymujących placebo. Przy skorygowaniu wspomnianego przyrostu o prawidłowy przyrost masy ciała w dłuższym okresie za miarę klinicznie istotnej zmiany przyjęto zwiększenie wartości wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) o co najmniej połowę wartości odchylenia standardowego; kryterium to spełniło 18,3% pacjentów leczonych kwetiapiną przez co najmniej 26 tygodni.

### Samobójstwo lub myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

W krótkookresowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży ze schizofrenią częstość występowania objawów związanych z próbami samobójczymi wyniosła 1,4% (2/147) w przypadku kwetiapiny i 1,3% (1/75) w przypadku placebo u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. W krótkookresowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży z manią w przebiegu choroby dwubiegunowej częstość występowania objawów związanych z próbami samobójczymi wyniosła 1,0% (2/193) w przypadku kwetiapiny i 0% (0/90) w przypadku placebo u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Kwetiapina po podaniu doustnym dobrze się wchłania i jest w znacznym stopniu metabolizowana. Podawanie kwetiapiny podczas posiłków nie wpływa w sposób istotny na jej dostępność biologiczną. Maksymalne stężenie molowe w stanie stacjonarnym czynnego metabolitu kwetiapiny, którym jest norkwetiapina, stanowi 35% stężenia molowego kwetiapiny.

W zarejestrowanym zakresie dawkowania farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa.

### Dystrybucja

Kwetiapina w około 83% wiąże się z białkami osocza.

### Metabolizm

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, a po podaniu znakowanej kwetiapiny związek macierzysty stanowi mniej niż 5% niezmienionego materiału związanego z lekiem w moczu lub kale. 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 CYP3A4.

Około 73% radioaktywności stwierdza się w moczu, a 21% – w kale.

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 przy stężeniach 5 do 50 razy większych niż stężenia obserwowane przy 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. Średnia frakcja dawki w ujęciu molowym wolnej kwetiapiny i czynnego metabolitu kwetiapiny u ludzi, którym jest norkwetiapina, wydalana z moczem wynosi <5%.

Szczególne populacje pacjentów

### *Płeć*

Farmakokinetyka kwetiapiny nie różni się u mężczyzn i kobiet.

### *Osoby 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.

### *Zaburzenie czynności nerek*

Średni klirens kwetiapiny z osocza był o około 25% zmniejszony u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), choć indywidualne wartości klirensu mieszczą się w zakresie prawidłowym.

### *Zaburzenie czynności wątroby*

Średni klirens kwetiapiny z osocza ulega zmniejszeniu o około 25% u osób z udokumentowanym zaburzeniem czynności wątroby (stabilna alkoholowa marskość wątroby). Ze względu na znaczny stopień metabolizmu kwetiapiny w wątrobie, w populacji osób z zaburzoną czynnością tego narządu należy spodziewać się większego stężenia tego leku w osoczu. U tych pacjentów może być konieczne zmodyfikowanie dawkowania (patrz punkt 4.2).

### *Dzieci i młodzież (w wieku od 10 do 17 lat)*

Farmakokinetykę kwetiapiny badano u 9 dzieci w wieku od 10 do 12 lat i 12 nastolatków, u których stężenie tego leku było w stanie stacjonarnym w wyniku stosowania w dawce 400 mg dwa razy na dobę. W stanie stacjonarnym znormalizowane w stosunku do dawki stężenie związku macierzystego w osoczu (czyli kwetiapiny) u dzieci i młodzieży (od 10. do 17. roku życia) było generalnie podobne do stężenia obserwowanego u dorosłych, choć wartość  $C_{max}$  u dzieci znajdowała się przy górnej granicy zakresu stwierdzanego u dorosłych. Wartości AUC i  $C_{max}$  dla metabolitu czynnego – norkwetiapiny – były większe i wynosiły odpowiednio około 62% i 49% u dzieci (od 10. do 12. roku życia) oraz 28% i 14% u młodzieży (od 13. do 17. roku życia) w porównaniu do dorosłych.

## **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 po dawkach mogących mieć znaczenie kliniczne obserwowano zaburzenia, które dotychczas nie zostały potwierdzone w długookresowych badaniach klinicznych:

U szczurów obserwowano odkładanie się barwnika w tarczycy; u makaków jawańskich – przerost komórek pęcherzykowych tarczycy, zmniejszenie stężenia T<sub>3</sub> w osoczu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby krwinek czerwonych; a u psów – zmętnienie soczewki i zaćmę. (Zaćma (zmętnienie soczewki) – patrz punkt 5.1).

Dane te należy uwzględnić rozważając korzyści wynikające z leczenia kwetiapiną i zagrożenia dla bezpieczeństwa pacjenta.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki*

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Powidon

Magnezu stearynian

#### *Otoczka tabletki*

Hypromeloza 6 cP

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

Żelaza tlenek żółty (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C

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

Tabletki zapakowane są w blistry wykonane z PVC/PVDC/Aluminium. Blistry znajdują się w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierają 10, 20, 30, 50, 60, 90 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

Lupin (Europe) Limited

Suite 1, Victoria Court

Bexton Road, Knutsford

Cheshire WA16 0PF

Wielka Brytania

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

- 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**
  
- 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**