

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Quentapil, 25 mg, tabletki powlekane  
Quentapil, 100 mg, tabletki powlekane  
Quentapil, 150 mg, tabletki powlekane  
Quentapil, 200 mg, tabletki powlekane  
Quentapil, 300 mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana 25 mg zawiera 25 mg kwetiapiny w postaci kwetiapiny fumaranu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: jedna tabletki zawiera 7,00 mg laktozy jednowodnej i 0,003 mg żółcieni pomarańczowej (E110).

Każda tabletki powlekana 100 mg zawiera 100 mg kwetiapiny w postaci kwetiapiny fumaranu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletki zawiera 28,00 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana 150 mg zawiera 150 mg kwetiapiny w postaci kwetiapiny fumaranu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletki zawiera 42,00 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana 200 mg zawiera 200 mg kwetiapiny w postaci kwetiapiny fumaranu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletki zawiera 56,00 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana 300 mg zawiera 300 mg kwetiapiny w postaci kwetiapiny fumaranu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletki zawiera 84,00 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Quentapil, 25 mg: brzoskwińowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletki o średnicy 5,7 mm.

Quentapil, 100 mg: żółta, okrągła, obustronnie wypukła tabletki o średnicy 9,1 mm, z linią podziału po jednej stronie.

Quentapil, 150 mg: bladeżółta, okrągła, obustronnie wypukła tabletki o średnicy 10,45 mm.

Quentapil, 200 mg: biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletki o średnicy 12,1 mm, z linią podziału po jednej stronie.

Quentapil, 300 mg: biała, podłużna, obustronnie wypukła tabletki z linią podziału po jednej stronie.

Tabletkę 100, 200 i 300 mg można podzielić na równe dawki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Quentapil jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu schizofrenii,
- w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, w tym:
  - epizodów maniakałnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej
  - ciężkich epizodów depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej
  - zapobiegania nawrotom epizodów maniakałnych lub epizodów depresji u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Dla każdego ze wskazań schemat dawkowania leku jest inny. Należy dopilnować, aby pacjent otrzymał dokładne informacje dotyczące dawkowania odpowiedniego dla jego choroby.

Quentapil można przyjmować z pokarmem lub bez.

### **Dorośli**

#### **Leczenie schizofrenii**

W leczeniu schizofrenii produkt Quentapil 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 4. dnia, dawka powinna wynosić od 300 do 450 mg na dobę (dawka zwykle skuteczna). Dawka może być zmieniana w zakresie od 150 do 750 mg na dobę, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta.

#### **Leczenie epizodów maniakałnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej**

W leczeniu epizodów maniakałnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej Quentapil 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. Następnie dawka może być zwiększana maksymalnie o 200 mg na dobę do dawki dobowej 800 mg w szóstym dniu leczenia.

Zależnie od reakcji pacjenta i tolerancji, dawka dobową w leczeniu podtrzymującym może wynosić od 200 do 800 mg na dobę. Zwykle dawka skuteczna wynosi od 400 do 800 mg na dobę.

#### **Leczenie ciężkich epizodów depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej**

Quentapil powinien być stosowany raz dziennie, przed snem. Przez pierwsze cztery dni leczenia całkowite dawki dobowe wynoszą odpowiednio 50 mg - dzień 1., 100 mg - dzień 2., 200 mg - dzień 3., 300 mg - dzień 4. Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie obserwowano dodatkowych korzyści ze stosowania kwetiapiny w dawce 600 mg w porównaniu z dawką 300 mg (patrz punkt 5.1).

W pojedynczych przypadkach korzystne może być stosowanie dawki 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. U niektórych pacjentów, w przypadku problemów wynikających z gorszej tolerancji leczenia, w badaniach klinicznych wykazano, że można rozważyć zmniejszenie dawki do minimum 200 mg.

#### **Zapobieganie nawrotom w chorobie afektywnej dwubiegunowej**

Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie kwetiapiną w leczeniu ostrej fazy choroby afektywnej dwubiegunowej, powinni kontynuować przyjmowanie kwetiapiny w tej samej dawce, w celu zapobiegania nawrotom epizodów maniakałnych, maniakałno-depresyjnych lub depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Dawka kwetiapiny może być dostosowana w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta, w zakresie dawek od

300 mg do 800 mg na dobę, w dwóch dawkach podzielonych. Ważne, aby w terapii podtrzymującej stosować najmniejsze skuteczne dawki leku.

#### ***Osoby w podeszłym wieku***

Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, Quentapil należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie terapii. Konieczne może być wolniejsze zwiększanie dawki produktu i stosowanie mniejszej dawki dobowej niż u młodszych pacjentów, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie. Średni klirens osoczowy kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku był zmniejszony o 30 do 50% w porównaniu z wartościami występującymi u młodszych pacjentów. Nie badano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów w wieku powyżej 65 lat z epizodami depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

#### ***Dzieci i młodzież***

Quentapil nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 roku życia, ze względu na brak danych uzasadniających stosowanie w tej grupie wiekowej. Dostępne dane z badań klinicznych kwetiapiny kontrolowanych placebo przedstawione są w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

#### ***Zaburzenia czynności nerek***

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

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

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego należy ją stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie stosowania. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpocząć od dawki dobowej wynoszącej 25 mg. Dawkę można zwiększać codziennie o 25 do 50 mg na dobę, aż do dawki skutecznej, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

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

Ze względu na to, że istnieje kilka wskazań do stosowania produktu Quentapil, należy rozważyć profil bezpieczeństwa leku w odniesieniu do konkretnego rozpoznania u danego pacjenta oraz stosowanej u pacjenta dawki.

#### ***Dzieci i młodzież***

Nie jest wskazane stosowanie kwetiapiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych, które uzasadniałyby stosowanie leku w tej grupie wiekowej. Dane z badań klinicznych z użycia kwetiapiny wykazały, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane u dzieci i młodzieży występowały częściej niż u dorosłych (zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa oraz omdlenia) lub mogą mieć inne konsekwencje u dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe i drażliwość). Ponadto wystąpiło jedno działanie niepożądane, które nie było obserwowane wcześniej w toku badań u dorosłych (zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi). U dzieci i młodzieży obserwowano również zmiany czynności tarczycy.

Ponadto, długoterminowy wpływ leczenia kwetiapiną na bezpieczeństwo, w tym na wzrost i dojrzewanie u dzieci i młodzieży, nie był badany przez okres dłuższy niż 26 tygodni. Nie jest również znany długoterminowy wpływ leczenia na rozwój poznawczy i behawioralny.

Dane z kontrolowanych placebo badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży wykazały, że ze stosowaniem kwetiapiny było związane częstsze występowanie objawów pozapiramidowych (ang. *extrapyramidal symptoms*, EPS) w porównaniu z grupą placebo u pacjentów leczonych z powodu schizofrenii, a także z powodu zaburzeń maniakałnych oraz depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

### **Samobójstwa i (lub) myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego**

Depresja w chorobie afektywnej dwubiegunowej jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej klinicznie remisji. W związku z tym, że poprawa może wystąpić dopiero po kilku pierwszych lub więcej tygodniach leczenia, pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw zwiększa się we wczesnej fazie poprawy klinicznej.

Dodatkowo lekarz prowadzący powinien uwzględnić potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym zaprzestaniu leczenia kwetiapiną, ze względu na znane czynniki ryzyka związane z leczoną chorobą.

Innym chorobom i zaburzeniom psychicznym, w leczeniu których przepisywana jest kwetiapina również może towarzyszyć zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi. Ponadto, z zaburzeniami tymi mogą współistnieć ciężkie epizody depresji. Z tego względu podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychiatrycznymi należy stosować te same środki ostrożności, jakie stosuje się w toku leczenia pacjentów z ciężkimi epizodami depresji.

Wiadomo, że pacjenci ze zdarzeniami związanymi z próbami samobójczymi w wywiadzie lub ci przejawiający znacznego stopnia wyobrażenia samobójcze przed rozpoczęciem leczenia, są bardziej zagrożeni występowaniem myśli samobójczych lub prób samobójczych i powinni podlegać ścisłemu monitorowaniu w toku leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów dorosłych z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych wśród przyjmujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu z placebo u pacjentów w wieku poniżej 25 lat.

Leczeniu farmakologicznemu, zwłaszcza we wczesnej fazie terapii oraz po zmianie dawki leku, powinien towarzyszyć ścisły nadzór i monitorowanie pacjentów, w szczególności tych bardziej zagrożonych. Należy zadbać o to, by pacjenci (a także osoby sprawujące opiekę nad pacjentami zdawali sobie sprawę z potrzeby uważnego śledzenia zmian stanu zdrowia pod kątem wystąpienia jakiegokolwiek pogorszenia stanu klinicznego, zachowań lub myśli samobójczych oraz niezwykłych zmian w zachowaniu, a także natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w przypadku ich wystąpienia.

W krótkookresowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów z ciężkimi epizodami depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych, dorosłych pacjentów (w wieku poniżej 25 lat), którzy byli leczeni kwetiapiną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 3,0% vs. 0%).

### **Ryzyko zaburzeń metabolicznych**

Uwzględniając obserwowane ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmian masy ciała, stężenia glukozy we krwi (patrz Hiperglikemia) oraz lipidów, które stwierdzano w toku

badan klinicznych, podczas rozpoczynania leczenia powinny być oceniane parametry metaboliczne pacjentów, a podczas leczenia powinny być regularnie wykonywane badania kontrolne pod kątem ewentualnych zmian tych parametrów. W razie pogorszenia tych parametrów należy postępować odpowiednio do stanu klinicznego pacjenta (patrz również punkt 4.8).

### **Objawy pozapiramidowe**

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych ze stosowaniem kwetiapiny była związana zwiększona częstość występowania objawów pozapiramidowych (EPS) w porównaniu z placebo, u pacjentów dorosłych leczonych z powodu ciężkich epizodów depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (patrz punkty 4.8 oraz 5.1).

Ze stosowaniem kwetiapiny związane było występowanie akatyzi, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub denerwującym niepokojem ruchowym i przymusem poruszania się, czemu często towarzyszyła niemożność siedzenia lub stania bez ruchu. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego zaburzenia jest największe w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których pojawiają się takie objawy, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

### **Dyskinezy późne**

W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych dyskinez późnych należy rozważyć zmniejszenie dawki leku lub przerwanie leczenia kwetiapiną. Objawy dyskinez późnych mogą się pogłębić lub nawet dopiero pojawić się po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8).

### **Senność i zawroty głowy**

Z leczeniem kwetiapiną jest związane występowanie senności i podobnych objawów, takich jak uspokojenie (patrz pkt. 4.8). W badaniach klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych 3 dni leczenia i miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt podczas pierwszych co najmniej 2 tygodni od wystąpienia senności lub do czasu poprawy i może być potrzebne rozważenie przerwania leczenia.

### **Niedociśnienie ortostatyczne**

Z leczeniem kwetiapiną jest związane występowanie niedociśnienia ortostatycznego oraz towarzyszące mu zawroty głowy (patrz sekcja 4.8), które – podobnie jak senność - pojawiają się zwykle w początkowym okresie zwiększania dawki do poziomu podtrzymującego. Może to zwiększać częstość urazów związanych z upadkami, szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym. Z tego względu pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności do czasu poznania potencjalnych efektów działania tego produktu.

Kwetiapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu, a także w przypadku innych stanów predysponujących do niskiego ciśnienia tętniczego. Jeśli wystąpi niedociśnienie ortostatyczne, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wolniejsze jej zwiększanie, szczególnie u pacjentów ze współistniejącą w tle chorobą układu krążenia.

### **Napady padaczki**

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy częstości występowania napadów padaczki u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Nie są dostępne żadne dane dotyczące częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów z zaburzeniami drgawkowymi w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z padaczką w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

### **Złośliwy zespół neuroleptyczny**

Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego jest związane z leczeniem lekami przeciwpsychotycznymi, w tym również kwetiapiną (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W razie ich wystąpienia należy przerwać leczenie kwetiapiną i zastosować odpowiednie leczenie.

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

W badaniach klinicznych kwetiapiny zgłaszano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów poniżej  $0,5 \times 10^9/l$ ). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Brak dowodów na zależność zjawiska od dawki. W praktyce klinicznej, w okresie porejestacyjnym, w niektórych przypadkach nastąpił zgon. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka są mała liczba leukocytów przed rozpoczęciem leczenia oraz wywołana przez leki neutropenia w wywiadzie. Jednakże, w niektórych przypadkach neutropenia wystąpiła u pacjentów bez wcześniejszych czynników ryzyka. Należy przerwać leczenie kwetiapiną, jeśli liczba neutrofilów wynosi  $<1,0 \times 10^9/l$ . Należy obserwować pacjenta w celu wykrycia wczesnych oznak i objawów infekcji i kontrolować liczbę neutrofilów (aż do czasu, gdy ich liczba zwiększy się do ponad  $1,5 \times 10^9/l$ ) (patrz punkt 5.1).

Neutropenię należy wziąć pod uwagę u pacjentów z zakażeniem lub gorączką, szczególnie gdy brak oczywistych czynników predysponujących; w takich przypadkach należy stosować odpowiednie postępowanie, zależne od stanu klinicznego pacjenta.

Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie wystąpienia oznak/objawów mogących odpowiadać agranulocytozie lub zakażeniu (tj. gorączki, osłabienia, senności lub bólu gardła) w dowolnym czasie podczas leczenia lekiem Quentapil. U takich pacjentów należy natychmiast sprawdzić liczbę krwinek białych (WBC) oraz bezwzględną liczbę leukocytów obojętnochłonnych (ANC), szczególnie gdy nie ma czynników predysponujących.

#### **Zespół przeciwcholinergiczny (zespół muskarynowy)**

Norkwetiapina, aktywny metabolit kwetiapiny, wykazuje umiarkowane do silnego powinowactwo do kilku podtypów receptorów muskarynowych. W związku z tym, może dochodzić do działań niepożądanych objawiających się zespołem antycholinergicznym, w przypadku gdy kwetiapina jest stosowana w zalecanych dawkach, w skojarzeniu z innymi lekami antycholinergicznymi lub w przypadku przedawkowania. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki wykazujące działanie przeciwcholinergiczne (muskarynowe). Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zatrzymaniem moczu (obecnie zdiagnozowanym lub w wywiadzie), istotnym klinicznie przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością jelit lub podobnymi schorzeniami, zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub jaskrą z wąskim kątem przesączania (patrz punkty 4.5, 4.8, 5.1 i 4.9.).

#### **Interakcje**

Patrz również punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnymi induktorami enzymów wątrobowych takimi jak karbamazepina lub fenytoina, znacząco zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących lek indukujący enzymy wątrobowe, leczenie kwetiapiną można rozpocząć tylko, gdy w opinii lekarza, korzyści wynikające z leczenia kwetiapiną przewyższają ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne, aby zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywać stopniowo i, jeśli to konieczne, zastąpić go niewpływającym na enzymy wątrobowe (np. walproinian sodu).

#### **Masa ciała**

U pacjentów leczonych kwetiapiną zgłaszano występowanie zwiększenia masy ciała, u pacjentów należy kontrolować masę ciała i stosować odpowiednie postępowanie klinicznie, zgodnie ze stosowanymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego (patrz pkt. 4.8 i 5.1).

### **Hiperglikemia**

Hiperglikemia i (lub) rozwój lub zaostrzenie cukrzycy, sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką były zgłaszane rzadko; w niektórych przypadkach nastąpił zgon pacjenta (patrz pkt. 4.8). Niekiedy obserwowano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, które może być czynnikiem predysponującym. Zalecane jest stosowne monitorowanie kliniczne zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjenci leczeni dowolnym lekiem przeciwpsychotycznym, także kwetiapiną, powinni być obserwowani pod kątem występowania oznak i objawów hiperglikemii (jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą lub z czynnikami ryzyka cukrzycy powinni być regularnie monitorowani pod kątem pogorszenia kontroli glikemii. Należy prowadzić regularne pomiary masy ciała.

### **Lipidy**

W badaniach klinicznych z kwetiapiną obserwowano zwiększenie stężenia triglicerydów, cholesterolu LDL oraz cholesterolu całkowitego, a także zmniejszenie stężenia frakcji HDL (patrz punkt 4.8). W razie zmian stężenia lipidów należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną.

### **Wydłużenie odstępu QT**

Podczas badań klinicznych oraz stosowania kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie stwierdzono związku między stosowaniem kwetiapiny a występowaniem przetrwałego wydłużenia odstępu QT. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, zgłaszano występowanie wydłużenia odstępu QT podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych (patrz pkt 4.8) oraz po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana u pacjentów z chorobami układu krążenia lub z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy też zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT lub jednocześnie z lekami neuroleptycznymi, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagneziami (patrz punkt 4.5).

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

Kardiomiopatię i zapalenie mięśnia sercowego zgłaszano w toku badań klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu do obrotu, jednakże nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego ich występowania ze stosowaniem kwetiapiny. Leczenie kwetiapiną należy poddać ponownej analizie u pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii lub zapalenia mięśnia sercowego.

### **Ostre objawy odstawienia**

Po nagłym zaprzestaniu stosowania kwetiapiny opisywano ostre objawy odstawienia, takie jak bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy oraz rozdrażnienie. Dlatego zaleca się stopniowe odstawianie kwetiapiny przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

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

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

W badaniach klinicznych z randomizacją, kontrolowanych placebo u pacjentów w przebiegu choroby otępiennej, po zastosowaniu niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych obserwowano w przybliżeniu 3-krotne zwiększenie ryzyka powikłań dotyczących układu naczyniowego mózgu. Mechanizm takiego działania nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych lub w innych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu.

Metaanaliza danych dotyczących atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby otępiennej występuje większe ryzyko zgonu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Jednak w dwóch 10-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzonych w tej samej grupie pacjentów (n=710; średnia wiek: 83 lata; grupa wiekowa: 56-99 lat) śmiertelność w grupie leczonej kwetiapiną wynosiła 5,5% i 3,2% w grupie otrzymującej placebo. Przyczyny śmierci pacjentów były różne, odpowiadały spodziewanym dla tej populacji.

### **Zaburzenia polykania**

Podczas leczenia kwetiapiną zgłaszano występowanie zaburzeń polykania (patrz punkt 4.8). Kwetiapina powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów zagrożonych wystąpieniem zachłystowego zapalenia płuc.

### **Zaparcia i niedrożność jelit**

Zaparcie stanowi czynnik ryzyka wystąpienia niedrożności jelit. Podczas leczenia kwetiapiną zgłaszano występowanie zaparcia i niedrożności jelit (patrz punkt 4.8, Działania niepożądane), w tym również przypadki śmiertelne u pacjentów bardziej narażonych na wystąpienie niedrożności jelit, między innymi u tych, którzy przyjmują równolegle liczne leki, które zmniejszają motorykę jelit i (lub) którzy nie są w stanie zgłosić objawów zaparcia. U pacjentów z niedrożnością jelit należy stosować ściśle monitorowanie stanu klinicznego i pilne działania terapeutyczne.

### **Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa**

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ). Jako że pacjenci leczeni lekami przeciwpsychotycznymi często zgłaszają się z nabytymi czynnikami ryzyka ŻChZZ, wszystkie możliwe czynniki ryzyka ŻChZZ należy zidentyfikować przed i podczas leczenia kwetiapiną i podjąć odpowiednie kroki zapobiegawcze.

### **Zapalenie trzustki**

Przypadki zapalenia trzustki zgłaszano w toku badań klinicznych oraz po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu. Wśród doniesień z praktyki porejestracyjnej, choć nie we wszystkich przypadkach, występowały czynniki ryzyka, u wielu pacjentów wykazano czynniki, o których wiadomo, że sprzyjają rozwojowi zapalenia trzustki, takie jak zwiększone stężenie triglicerydów (patrz pkt. 4.4), kamica żółciowa i spożycie alkoholu.

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

Opisywano przypadki niewłaściwego stosowania i nadużywania leku. Konieczne może być zachowanie ostrożności przy przepisywaniu kwetiapiny pacjentom, którzy nadużywali leków lub narkotyków albo alkoholu.

### **Dodatkowe informacje**

Dane dotyczące stosowania jednocześnie kwetiapiny i kwasu walproinowego lub soli litu w ostrych epizodach manii o umiarkowanym i ciężkim nasileniu są ograniczone; jednakże terapia skojarzona była dobrze tolerowana (patrz punkty 4.8 i 5.1). Z danych wynika, że w 3. tygodniu występuje działanie addycyjne.

### **Laktoza**

Quentapil zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Jedną z substancji pomocniczych produktu Quentapil 25 mg, żółcień pomarańczowa (E110), może powodować reakcje alergiczne.



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

Ze względu na oddziaływanie kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z innymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy oraz z alkoholem.

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów przyjmujących inne leki wykazujące działanie antycholinergiczne (muskarynowe) (patrz punkt 4.4).

Głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest CYP 3A4. W badaniu nad interakcjami przeprowadzonym u zdrowych ochotników, jednoczesne stosowanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) i ketokonazolu, inhibitora CYP3A4, powodowało 5- krotne do 8-krotnego zwiększenie AUC dla kwetiapiny. Na tej podstawie, jednoczesne stosowanie kwetiapiny i inhibitorów CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się także spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia kwetiapiną.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dawek wielokrotnych, prowadzonych w celu oceny farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed leczeniem i podczas leczenia karbamazepiną (lek indukujący enzymy wątrobowe), jednoczesne podawanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Powodowało to zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej na kwetiapinę (mierzonej według AUC) średnio do 13% ekspozycji występujących po podaniu samej kwetiapiny; u niektórych pacjentów obserwowano jeszcze silniejszy efekt. W wyniku tej interakcji stężenie kwetiapiny w osoczu może być mniejsze, co może wpływać na skuteczność terapii kwetiapiną.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (innego leku indukującego enzymy mikrosomalne) powodowało bardzo znaczne zwiększenie klirensu kwetiapiny, o około 450%. U pacjentów przyjmujących leki indukujące enzymy wątrobowe leczenie kwetiapiną należy rozpocząć tylko, jeśli w opinii lekarza korzyść z zastosowania kwetiapiny przewyższa ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne, aby każda zmiana stosowania leku indukującego enzymy wątrobowe była stopniowa, a jeśli zachodzi taka potrzeba, aby był on zastąpiony lekiem niewpływającym na enzymy wątrobowe (np. walproinian sodu) (patrz punkt 4.4).

Parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się istotnie po jednoczesnym zastosowaniu z lekiem przeciwdepresyjnym imipraminą (inhibitorem CYP 2D6) lub fluoksetyną (znany inhibitor CYP 3A4 i CYP 2D6).

Parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się istotnie po jednoczesnym zastosowaniu z lekami przeciwpsychotycznymi, tj. rysperydonem lub haloperydolem. Jednoczesne podawanie kwetiapiny i tiorydazyny powoduje zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną.

Farmakokinetyka soli litu nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną. W 6-tygodniowym badaniu klinicznym z randomizacją soli litu i kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu versus placebo i kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, u pacjentów dorosłych z ostrym zespołem maniakalnym, w grupie przyjmującej sole litu łącznie z kwetiapiną odnotowano większą częstość zdarzeń związanych z zaburzeniem czynności układu pozapiramidowego (w szczególności drżenia), senności oraz zwiększenia masy ciała niż w grupie przyjmującej kwetiapinę łącznie z placebo (patrz punkt 5.1).

W przypadku jednoczesnego stosowania kwasu walproinowego i kwetiapiny farmakokinetyka nie zmienia się w stopniu klinicznie istotnym. Badanie retrospektywne dzieci i młodzieży przyjmujących walproinian, kwetiapinę lub oba te leki wykazało większą częstość występowania leukopenii i neutropenii w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu z każdą z grup monoterapii. Nie

przewodzone formalnych badań interakcji z lekami często stosowanymi w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego.

Zalecana jest ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z lekami, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe lub wydłużać odstępn QT.

Zgłaszano przypadki fałszywie dodatniego wyniku testów immunoenzymatycznych wykrywających metadon i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne u pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Zaleca się potwierdzenie kwestionowanego wyniku przez wykonanie odpowiedniego badania chromatograficznego.

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

##### Ciąża

###### *Pierwszy trymestr*

Umiarkowana liczba opublikowanych danych na temat ciąży z ekspozycją na kwetiapinę (tj. od 300 do 1000 zakończonych ciąży), w tym raporty indywidualne oraz niektóre badania obserwacyjne, nie wskazują na istnienie zwiększonego ryzyka wystąpienia wad u dziecka w związku ze stosowanym leczeniem. Jednakże, na podstawie wszystkich dostępnych danych nie można wyciągnąć ostatecznego wniosku na ten temat. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne oddziaływanie na rozród (patrz punkt 5.3). Z tego względu kwetiapina powinna być stosowana w ciąży tylko, jeżeli korzyści z jej stosowania usprawiedliwiają narażenie płodu na potencjalne zagrożenia.

###### *Trzeci trymestr*

U noworodków matek, które w trzecim trymestrze ciąży stosowały leki przeciwpsychotyczne (w tym kwetiapinę) mogą wystąpić działania niepożądane, w tym: objawy pozapiramidowe i (lub) odstawienia o różnym nasileniu i czasie trwania. Zgłaszano występowanie pobudzenia, hipertonii, hipotonii, drżenia, senności, niewydolności oddechowej lub zaburzeń ssania.

W związku z tym noworodki powinny być ściśle monitorowane.

##### Karmienie piersią

W oparciu o bardzo ograniczone dane z opublikowanych doniesień na temat wydzielania kwetiapiny do mleka kobiecego, wielkość wydzielania kwetiapiny z mlekiem podczas jej stosowania w dawkach terapeutycznych wydaje się niespójna. Ze względu na brak wiarygodnych danych, decyzję o tym czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać terapię produktem Quentapil, należy podjąć uwzględniając korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia kwetiapiną.

##### Płodność

Oddziaływanie kwetiapiny na płodność u ludzi nie było badane. 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 Dane przedkliniczne).

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

Kwetiapina wywiera wpływ na czynność ośrodkowego układu nerwowego, zatem może zaburzać wykonywanie czynności, które wymagają pełnej sprawności psychicznej. Należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w ruchu, dopóki nie jest znana indywidualna wrażliwość pacjenta na lek i jego działania niepożądane.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia kwetiapiną ( $\geq 10\%$ ) to: senność, zawroty głowy, ból głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, objawy odstawienia, zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (szczególnie

frakcji LDL), zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie stężenia hemoglobiny oraz objawy ze strony układu pozapiramidowego.

Częstości występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem kwetiapiny podano w poniżej (Tabela 1), zgodnie z zaleceniami *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 ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1000$ ), bardzo rzadko ( $<1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszone stężenie hemoglobiny <sup>22</sup>	Leukopenia <sup>1,28</sup> , zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie liczby eozynofilów <sup>27</sup>	Neutropenia <sup>1</sup> Małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi <sup>13</sup>	Agranulocytoza <sup>26</sup>		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skórne)		Reakcja anafilaktyczna <sup>5</sup>	
Zaburzenia endokrynologiczne		Hyperprolaktynemia <sup>15</sup> , zmniejszenie stężenia całkowitej T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , zmniejszenie stężenia wolnej T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , zmniejszenie stężenia całkowitej T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , zwiększenie stężenia TSH <sup>24</sup>	Zmniejszenie stężenia wolnej T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , niedoczynność tarczycy <sup>21</sup>		Nieadekwatne wydzielanie hormonu antydiuretycznego	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie stężenia triglicerydów <sup>10,30</sup> Zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (szczególnie frakcji LDL) <sup>11,30</sup> Zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL <sup>17,30</sup> Zwiększenie masy ciała <sup>8,30</sup>	Zwiększenie łaknienia, Zwiększenie stężenia glukozy we krwi do wartości hiperglikemii <sup>6,30</sup>	Hiponatremia <sup>19</sup> cukrzyca <sup>1,5</sup> Zaostrzenie istniejącej cukrzycy	Zespół metaboliczny <sup>29</sup>		

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>	<b>Częstość nieznana</b>
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Dziwaczne sny i koszmary senne Wyobrażenia samobójcze i zachowania samobójcze <sup>20</sup>		Somnambulizm oraz pokrewne reakcje i zachowania, takie jak mówienie przez sen oraz zaburzenia odżywiania związane ze snem		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Zawroty głowy <sup>4, 16</sup> , senność <sup>2, 16</sup> , ból głowy, objawy pozapiramidowe <sup>1, 21</sup>	Dyzartria	Padaczka (napady drgawkowe) <sup>1</sup> Zespół niespokojnych nóg Dyskinezy późne <sup>1, 5</sup> , Omdlenie <sup>4, 16</sup>			
<i>Zaburzenia serca</i>		Tachykardia <sup>4</sup> , Kołatanie serca <sup>23</sup>	Wydłużenie odstępu QT <sup>1, 12, 18</sup> , bradykardia <sup>32</sup>			
<i>Zaburzenia oka</i>		Niewyraźne widzenie				
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Niedociśnienie ortostatyczne <sup>4, 16</sup>		Żyłna choroba zakrzepowozatorowa <sup>1</sup>		
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		Duszność <sup>23</sup>	Zapalenie błony śluzowej nosa			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Suchość w jamie ustnej	Zaparcie, niestrawność, wymioty <sup>25</sup>	Zaburzenia połykania <sup>7</sup>	Zapalenie trzustki <sup>1</sup> , Niedrożność jelit		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) <sup>3</sup> w surowicy Zwiększenie aktywności gamma-GT <sup>3</sup>	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) <sup>3</sup>	Żółtaczką <sup>5</sup> , zapalenie wątroby		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>					Obrzęk naczynioruchowy <sup>5</sup> Zespół Stevensa-Johnsona <sup>5</sup>	Toksyczna rozplywna martwica naskórka Rumień wielopostaciowy, Wysypka z eozynofilią i

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
						objawami układowymi (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Rabdomioliza	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zatrzymanie moczu			
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy						Zespół odstawienia u noworodka <sup>31</sup>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia sprawności seksualnej	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia cyklu miesiączkowego		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy odstawienia <sup>1,9</sup>	Łagodna astenia, obrzęk obwodowy, drażliwość, wysoka gorączka		Złośliwy zespół neuroleptyczny <sup>1</sup> , hipotermia		
Badania diagnostyczne				Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi <sup>14</sup>		

1. Patrz punkt 4.4.
2. Senność może wystąpić zwykle podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia i zazwyczaj ustępuje w trakcie dalszego stosowania kwetiapiny.
3. Obserwowano bezobjawowe zwiększenie (odchylenie od normy do >3-krotności górnej granicy normy w dowolnym momencie) aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) lub GGTP u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Zwiększenie to zwykle ustępowało w trakcie dalszego leczenia kwetiapiną.
4. Kwetiapina, podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne blokujące receptory  $\alpha_1$ , może często powodować niedociśnienie ortostatyczne związane z zawrotami głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów z omdleniami, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).
5. Częstość występowania tych działań niepożądanych wyliczono tylko na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu.
6. Stężenie glukozy we krwi na czczo  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) lub stężenie glukozy we krwi nie na czczo  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) przynajmniej w jednym badaniu.
7. Zwiększenie częstości występowania utrudnień w połykaniu po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo obserwowano tylko w badaniu klinicznym dotyczących epizodów depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.
8. W oparciu o >7% zwiększenie masy ciała w porównaniu z wyjściową. Występuje zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia u dorosłych.
9. Najczęściej występującymi objawami odstawienia obserwowanymi w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, ból głowy, biegunka, wymioty, uczucie zawrotu głowy oraz drażliwość. Częstość ich występowania zmniejszyła się znacząco po tygodniu od zaprzestania leczenia.

10. Stężenie triglicerydów  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (pacjenci  $\geq 18$  lat) lub  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (pacjenci  $< 18$  lat) przynajmniej w jednym badaniu.
11. Stężenie cholesterolu  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (pacjenci  $\geq 18$  lat) lub  $\geq 200$  mg/dl ( $> 5,172$  mmol/l) (pacjenci  $< 18$  lat) przynajmniej w jednym badaniu. Zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l) obserwowano bardzo często. Średnia zmiana u pacjentów, u których wystąpiło to zwiększenie, wynosiła 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).
12. Patrz tekst poniżej.
13. Liczba płytek  $\leq 100 \times 10^9/l$  przynajmniej w jednym badaniu.
14. Na podstawie danych z raportów z badań klinicznych dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych, odnoszących się do zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi niezwiązanego z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.
15. Stężenia prolaktyny (pacjenci  $> 18$  roku życia):  $> 20$   $\mu\text{g/L}$  ( $> 869,56$  pmol/L) mężczyźni;  $> 30$   $\mu\text{g/L}$  ( $> 1304,34$  pmol/L) kobiety w każdym wieku.
16. Może prowadzić do upadków.
17. Cholesterol frakcji HDL:  $< 40$  mg/dl (1,025 mmol/l) u mężczyzn;  $< 50$  mg/dl (1,282 mmol/l) u kobiet w dowolnym czasie.
18. Częstość występowania u pacjentów, u których stwierdzono odstęp QT w zakresie od  $< 450$  ms do  $\geq 450$  ms, ze zwiększeniem o  $\geq 30$  ms. W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny, średnia zmiana i częstość występowania u pacjentów, u których nastąpiło znaczące klinicznie zwiększenie odstępu, są porównywalne z wynikiem w grupie placebo.
19. Zmiana od  $> 132$  mmol/l do  $\leq 132$  mmol/l co najmniej w jednym badaniu.
20. Przypadki wyobrażeń oraz zachowań samobójczych były zgłaszane podczas leczenia kwetiapiną lub wkrótce po przerwaniu leczenia (patrz pkt 4.4 i 5.1).
21. Patrz pkt 5.1.
22. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny do  $\leq 13$  g/dl (8,07 mmol/l) u mężczyzn; do  $\leq 12$  g/dl (7,45 mmol/l) u kobiet co najmniej w jednym pomiarze występowało u 11% pacjentów przyjmujących kwetiapinę we wszystkich badaniach obejmujących otwarte leczenie przedłużone. U tych pacjentów średnie maksymalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny w dowolnym momencie wynosiło -1,50 g/dl.
23. Te zgłoszenia często miały miejsce w sytuacji, gdy występowały tachykardia, zawroty głowy, niedociśnienie ortostatyczne i (lub) współistniejąca uprzednio choroba układu krążenia lub układu oddechowego.
24. Na podstawie odchyień od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany całkowitej  $T_4$ , wolnej  $T_4$ , całkowitej  $T_3$  oraz wolnej  $T_3$  są zdefiniowane jako  $< 0,8 \times$  dolnej granicy normy (pmol/l), a zmiana stężenia TSH jako  $> 5$  mIU/l w dowolnym momencie.
25. Na podstawie zwiększonej częstości występowania wymiotów u pacjentów w wieku podeszłym (w wieku  $\geq 65$  r.ż.)
26. Na podstawie zmiany liczby neutrofilów od  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  w warunkach wyjściowych do  $< 0,5 \times 10^9/l$  w dowolnym momencie podczas leczenia oraz na podstawie pacjentów z ciężką neutropenią ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) oraz wystąpienia zakażenia w toku 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 stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. 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 stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany liczby krwinek białych (WBC) są zdefiniowane jako  $\leq 3 \times 10^9$  komórek/l w dowolnym momencie.
29. Na podstawie raportów o działaniach niepożądanych dotyczących zespołu metabolicznego w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny.
30. U niektórych pacjentów w toku badań klinicznych obserwowano pogorszenie więcej niż jednego czynnika metabolicznego, którymi są masa ciała, stężenie glukozy we krwi oraz stężenie lipidów we krwi (patrz punkt 4.4).
31. Patrz punkt 4.6.
32. Może wystąpić podczas lub krótko po rozpoczęciu leczenia i może mu towarzyszyć niedociśnienie oraz (lub) omdlenie. Częstość jest opata na raportach działań niepożądanych odnoszących się do bradykardii w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny.

Podczas leczenia lekami neuroleptycznymi obserwowano przypadki wydłużenia odstępu QTc, komorowych zaburzeń rytmu, nagłych niespodziewanych zgonów, zatrzymania akcji serca oraz

częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*. Uważa się, że są one charakterystyczne dla tej grupy leków.

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

### Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tych samych działań niepożądanych, które zostały opisane powyżej u dorosłych. Poniższej podsumowano działania niepożądane, które mogą wystąpić częściej u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub których nie stwierdzono u pacjentów dorosłych.

### Tabela 2. Działania niepożądane u dzieci i młodzieży związane z leczeniem kwetiapiną, które występują częściej niż u dorosłych lub nie były obserwowane w populacji pacjentów dorosłych

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych określona jest jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

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

1. Stężenia prolaktyny (pacjenci <18 roku życia):  $>20\ \mu\text{g/l}$  ( $>869,56\ \text{pmol/l}$ ) u mężczyzn;  $>26\ \mu\text{g/l}$  ( $>1130,428\ \text{pmol/l}$ ) u kobiet w każdym wieku. Zwiększenie stężenia prolaktyny do  $>100\ \mu\text{g/l}$  wystąpiło u mniej niż 1% pacjentów.

2. Na podstawie zmian powyżej klinicznie istotnych progów (przyjętych za kryteriami National Institutes of Health) albo zwiększenia do  $>20\ \text{mmHg}$  w odniesieniu do ciśnienia skurczowego lub o  $>10\ \text{mmHg}$  w odniesieniu do ciśnienia rozkurczowego podczas dowolnego pomiaru w dwóch krótkotrwałych badaniach klinicznych (3-6 tygodni) kontrolowanych placebo u dzieci i młodzieży w porównaniu z pacjentami dorosłymi.

3. Uwaga: Częstość występowania jest zbliżona do obserwowanej u dorosłych, jednak drażliwość u dzieci i młodzieży może wynikać z innych uwarunkowań klinicznych niż u dorosłych.

4. Patrz punkt 5.1.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

Ogólnie rzecz biorąc, zgłaszane oznaki i objawy związane z przedawkowaniem kwetiapiny wynikały z nadmiernego nasilenia znanych efektów farmakologicznych substancji czynnej i były to senność i uspokojenie, częstoskurcz, niedociśnienie tętnicze i zespół antycholinergiczny. Przedawkowanie może prowadzić do wydłużenia odstępu QT, drgawek, stanu padaczkowego, rabdomiolizy, niewydolności oddechowej, zatrzymania moczu, splątania, zespołu majaczeniowego oraz (lub) pobudzenia psychicznego, śpiączki oraz zgonu. Pacjenci ze współistniejącą uprzednio ciężką chorobą układu krążenia mogą być bardziej narażeni na wystąpienie efektów przedawkowania (patrz punkt 4.4: Niedociśnienie ortostatyczne).

### **Postępowanie w przypadku przedawkowania**

Nie istnieje swoista odtrutka dla kwetiapiny. W razie ciężkiego zatrucia, należy uwzględnić możliwość zażycia kilku leków. Pacjent powinien być leczony w oddziale intensywnej terapii. Zaleca się uzyskanie i utrzymywanie drożności dróg oddechowych, aby zapewnić odpowiednie natlenowanie i wentylację. Należy monitorować i podtrzymywać czynność układu sercowo-naczyniowego.

Na podstawie informacji w publicznie dostępnych źródłach wiadomo, że pacjenci z zespołem majaczeniowym i pobudzeniem oraz ewidentnym zespołem antycholinergicznym mogą być leczeni fizostyginą 1-2 mg (ze stosowaniem ciągłego monitorowania EKG). Nie jest to zalecane jako leczenie standardowe, ze względu na potencjalny ujemny wpływ fizostygminy na przewodnictwo wewnątrzsercowe. Fizostyginą może być stosowana, jeżeli u pacjenta nie występują żadne 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 gdy podejrzewane jest ciężkie przedawkowanie, może być wskazane płukanie żołądka, najlepiej w ciągu godziny od zażycia leku. Należy również rozważyć podanie węgla aktywowanego. W przypadkach przedawkowania kwetiapiny odporne na leczenie niedociśnienie tętnicze powinno być leczone z zastosowaniem odpowiednich procedur takich jak podawanie dożylnych płynów oraz (lub) leków sympatomimetycznych. Należy unikać stosowania epinefryny i dopaminy, ponieważ pobudzenie receptorów beta-adrenergicznych może pogorszyć niedociśnienie w warunkach wywołanej przez kwetiapinę blokady receptorów alfa-adrenergicznych.

Pacjent powinien pozostawać pod dokładną kontrolą lekarską aż do powrotu do zdrowia.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpsychotyczne

Kod ATC: N05A H04

#### **Mechanizm działania:**

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i obecny w osoczu u człowieka jej aktywny metabolit, norkwetiapina, działają na wiele receptorów neuroprzekaźników. Kwetiapina i norkwetiapina mają powinowactwo do receptorów serotoninergetycznych (5HT<sub>2</sub>) w mózgu oraz receptorów dopaminowych (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, lecz mają duże powinowactwo do receptorów histaminergicznych oraz  $\alpha_1$ -adrenergicznych, umiarkowane powinowactwo do receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych oraz umiarkowane do dużego powinowactwo do szeregu receptorów muskarynowych. Hamowanie przez norkwetiapinę



czynnika transportującego norepinefrynę (NET) oraz jej częściowe oddziaływanie agonistyczne na receptory 5HT<sub>1A</sub> może przyczyniać się do skuteczności terapeutycznej kwetiapiny, jako leku przeciwdepresyjnego.

#### **Działanie farmakodynamiczne:**

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

Z badań przedklinicznych, w których oceniano ryzyko wywołania objawów pozapiramidowych, wynika, że kwetiapina w przeciwieństwie do typowych leków przeciwpsychotycznych ma właściwości atypowe. Podczas długotrwałego stosowania kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów D<sub>2</sub>. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie kataleptyczne 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 ostrym, jak i długotrwałym podawaniu kwetiapina w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małp rodzaju *Cebus* uwrażliwionych na działanie neuroleptyków podawaniem haloperydolu, wcześniej nieotrzymujących kwetiapiny (patrz punkt 4.8).

#### **Skuteczność kliniczna:**

##### *Schizofrenia*

Wyniki trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią, z zastosowaniem zmiennych dawek kwetiapiny, nie wykazały różnicy między kwetiapiną a placebo pod względem częstości wywoływania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznymi. Badanie kliniczne kontrolowane placebo oceniające zastosowanie stałych dawek kwetiapiny w zakresie od 75 do 750 mg na dobę nie wykazało zwiększenia częstości objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznymi. Nie sprawdzano długookresowej skuteczności kwetiapiny w zapobieganiu schizofrenii w zaślepionych badaniach klinicznych. W badaniach otwartych, u pacjentów ze schizofrenią kwetiapina była skuteczna w utrzymaniu poprawy klinicznej podczas przedłużonego stosowania u pacjentów, u których uzyskano poprawę kliniczną po rozpoczęciu leczenia, co sugeruje skuteczność leczenia długotrwałego.

##### *Choroba afektywna dwubiegunowa*

Wyniki czterech kontrolowanych badań klinicznych, w których oceniano dawki kwetiapiny do 800 mg w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów maniakalnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, przy czym w dwóch badaniach stosowano kwetiapinę w monoterapii, a w dwóch w terapii skojarzonej z solami litu lub walproinianem sodu, nie wykazały różnic między grupami leczonymi kwetiapiną i placebo pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznymi.

W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano kwetiapinę w monoterapii w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, wykazała ona większą skuteczność niż placebo w redukcji objawów maniakalnych po 3 i 12 tygodniach leczenia. Nie są dostępne żadne dane z badań długoterminowych, które mogłyby wykazać skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu kolejnym epizodom maniakalnym lub depresyjnym.

Dane dotyczące stosowania kwetiapiny z walproinianem sodu lub solami litu w leczeniu ostrych, umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych przez 3 oraz 6 tygodni są ograniczone, jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez pacjentów. Dane z badań klinicznych wykazały, iż po 3 tygodniach występuje efekt addycyjny. Drugie badanie kliniczne nie wykazało efektu addycyjnego po 6 tygodniach leczenia.

Uśredniona dawka kwetiapiny w ostatnim tygodniu leczenia u pacjentów odpowiadających na leczenie wynosiła 600 mg na dobę, a u około 85% pacjentów była w zakresie 400 do 800 mg/dobę. W 4 badaniach klinicznych, podczas 8-tygodniowej terapii u pacjentów z epizodami depresji o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, w przebiegu choroby dwubiegunowej typu I i II, stosowanie kwetiapiny w dawce 300 mg i 600 mg, było znamienne skuteczniejsze niż placebo w odniesieniu do istotnych miar wynikowych: średniej poprawy według skali MADRS i odpowiedzi zdefiniowanej jako co najmniej 50% poprawa łącznej punktacji w skali MADRS w porównaniu do wartości wyjściowych. Nie stwierdzono różnicy w wielkości odpowiedzi pomiędzy grupami pacjentów otrzymujących kwetiapinę w dawkach odpowiednio 300 mg oraz 600 mg.

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

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przeciwdziałania nawrotom oceniających kwetiapinę w połączeniu z lekami stabilizującymi nastrój u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, połączenie z kwetiapiną wykazało większą skuteczność niż leki stabilizujące nastrój stosowane w monoterapii w wydłużaniu czasu do nawrotu zmiennego nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego). Kwetiapinę podawano w dawce od 400 mg do 800 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych w połączeniu z solami litu lub walproinianem.

W 6-tygodniowym badaniu klinicznym z randomizacją z zastosowaniem soli litu oraz kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu versus placebo oraz kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów dorosłych z ostrym stanem maniakalnym, różnica średniej poprawy YMRS pomiędzy grupą przyjmujących dodatkowo sole litu a grupą przyjmującą dodatkowo placebo wyniosła 2,8 punktu, a różnica odsetków pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (odpowiedź określono jako 50% poprawę YMRS względem wartości wyjściowej) wyniosła 11% (79% w grupie soli litu vs. 68% w grupie placebo).

W jednym długotrwałym badaniu (do 2 lat leczenia) oceniającym przeciwdziałanie nawrotom u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, kwetiapina wykazała większą skuteczność w porównaniu z placebo w wydłużaniu czasu do nawrotu zmiennego nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego) u pacjentów z chorobą dwubiegunową I typu. Zmiany nastrojów obserwowano u 91 pacjentów (22,5%) w grupie stosującej kwetiapinę, u 208 pacjentów (51,5%) w grupie placebo i u 95 (26,1%) w grupie leczonej solami litu. 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.

W badaniach klinicznych wykazano, że kwetiapina jest skuteczna w leczeniu schizofrenii i manii, gdy jest podawana dwa razy na dobę, chociaż okres półtrwania kwetiapiny wynosi około 7 godzin. Wskazują na to także dane z badań z użyciem emisyjnej tomografii komputerowej (PET), które wykazały, że połączenia kwetiapiny z receptorami 5HT<sub>2</sub> i D<sub>2</sub> utrzymywały się do 12 godzin po podaniu leku. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa dawek większych niż 800 mg/dobę.

#### **Bezpieczeństwo stosowania:**

W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych była podobna do tej w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% w przypadku kwetiapiny i 8,0% w przypadku placebo; epizody manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej: 11,2% w przypadku kwetiapiny i 11,4% w przypadku placebo).

W krótkotrwałych badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzanych wśród pacjentów z dużą depresją (ang. *Major Depressive Disorder*, MDD) oraz pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, większy odsetek objawów pozapiramidowych był obserwowany u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo. W krótkotrwałych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych wśród

pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do 3,8% w grupie placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących monoterapii w dużej depresji, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% przy stosowaniu kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i 3,2% w grupie placebo. W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym dotyczącym monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku z dużą depresją (MDD), skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i 2,3% w grupie placebo. W przypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej jak i dużej depresji, częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzji, zaburzeń pozapiramidowych, drżeń, dyskinezji, dystonii, niepokoju ruchowego, mimowolnych skurczów mięśni, hiperaktywności psychoruchowej i sztywności mięśni) nie przekroczyła 4% w żadnej z badanych grup.

W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach (trwających od 3 do 8 tygodni) z zastosowaniem stałych dawek (w zakresie od 50 mg/dobę do 800 mg/dobę) zaobserwowano średnie zwiększenie masy ciała u pacjentów leczonych kwetiapiną w zakresie od 0,8 kg w przypadku dawki dobowej 50 mg do 1,4 kg dla dawki dobowej 600 mg (z mniejszym wzrostem dla dawki dobowej 800 mg), w porównaniu z 0,2 kg u pacjentów leczonych placebo. Odsetek pacjentów leczonych kwetiapiną, których masa ciała zwiększyła się o >7% wyniósł od 5,3% dla dawki dobowej 50 mg do 15,5% w przypadku dawki dobowej 400 mg (z mniejszym wzrostem dla dawki dobowej 600 i 800 mg), w porównaniu z 3,7% w przypadku pacjentów leczonych placebo.

Sześciotygodniowe badanie kliniczne z randomizacją z zastosowaniem soli litu oraz kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu versus placebo oraz kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów dorosłych z objawami ostrej manii wykazało, że leczenie skojarzone kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu z solami litu prowadzi do występowania większej liczby zdarzeń niepożądanych (63% versus 48% w grupie przyjmujących kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z placebo). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wykazały większą częstość występowania objawów pozapiramidowych, które stwierdzano u 16,8% pacjentów w grupie z terapią dodaną solami litu, a u 6,6% w grupie przyjmujących dodatkowo placebo, z których większość stanowiło drżenie występujące u 15,6% pacjentów w grupie soli litu, a u 4,9% pacjentów w grupie placebo. Częstość występowania senności była większa w grupie leczonych kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z solami litu (12,7%) w porównaniu z grupą leczonych kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z placebo (5,5%). Ponadto, zwiększenie masy ciała (>7%) na koniec okresu leczenia wystąpiło u większego odsetka pacjentów leczonych solami litu (8,0%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (4,7%).

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

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych wśród pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych, częstość działań niepożądanych mózgowo-naczyniowych na 100 pacjento-lat nie była większa w grupie stosującej kwetiapinę niż w grupie placebo.

We wszystkich krótkoterminowych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów  $>1,5 \times 10^9/l$ , częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochłonnych  $<1,5 \times 10^9/l$  wynosiła 1,9% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę w porównaniu z 1,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania zmniejszenia liczby neutrofilów do przedziału  $>0,5-1,0 \times 10^9/l$  była taka sama (0,2%) u pacjentów leczonych kwetiapiną jak u pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z porównaniem względem innego leku) u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów  $>1,5 \times 10^9/l$  częstość wystąpienia u pacjentów leczonych kwetiapiną przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochłonnych  $<1,5 \times 10^9/l$  wynosiła 2,9% a  $<0,5 \times 10^9/l$  wynosiła 0,21%. Z leczeniem kwetiapiną związane było występowanie zależnego od dawki zmniejszenia stężeń hormonów tarczycy. Częstość występowania tego zmniejszenia wynosiła 3,2% w przypadku kwetiapiny versus 2,7% w przypadku placebo. Częstość występowania wzajemnych, potencjalnie klinicznie istotnych zmniejszeń stężeń zarówno  $T_3$  lub  $T_4$  oraz TSH w tych badaniach była mała, a obserwowane zmiany poziomów hormonów tarczycy nie były związane z klinicznie objawową niedoczynnością tarczycy. Zmniejszenie całkowitej oraz wolnej  $T_4$  było maksymalne w pierwszych sześciu tygodniach leczenia kwetiapiną, bez dalszego zmniejszania się ich w toku leczenia długoterminowego. W około 2/3 wszystkich przypadków zaprzestanie leczenia kwetiapiną skutkowało odwróceniem efektu leku na poziom całkowitej i wolnej  $T_4$ , niezależnie od czasu trwania leczenia.

#### *Zaćma i (lub) zmętnienie soczewki*

W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę kataraktogenego wpływu kwetiapiny (w dawkach 200-800 mg/dobę) versus rysperydon (w dawkach 2-8 mg) u pacjentów z zaburzeniem schizoafektywnym, odsetek pacjentów ze zwiększeniem stopnia zmętnienia soczewki nie był większy u pacjentów przyjmujących kwetiapinę (4%) w porównaniu z rysperydonem (10%), w odniesieniu do pacjentów z okresem ekspozycji na lek wynoszącym co najmniej 21 miesięcy.

#### **Dzieci i młodzież**

##### **Skuteczność kliniczna**

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny w leczeniu zaburzeń maniakałnych badane były w 3-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo (n=284 pacjentów z USA, w wieku od 10-17 lat). Około 45% pacjentów miało dodatkowo rozpoznanie ADHD. Ponadto, przeprowadzono również 6-tygodniowe kontrolowane placebo badanie dotyczące leczenia schizofrenii (n=222 pacjentów, w wieku 13-17 lat). W obu badaniach wykluczono pacjentów ze stwierdzonym brakiem odpowiedzi na stosowanie kwetiapiny. Stosowanie kwetiapiny rozpoczęto od dawki 50 mg/dobę i w 2. dniu zwiększono do 100 mg/dobę; następnie dawka była zwiększana do dawki docelowej (zaburzenia maniakałne - 400-600 mg/dobę; schizofrenia - 400-800 mg/dobę) o 100 mg dziennie i była podawana w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

W badaniach dotyczących zaburzeń maniakałnych, różnica zmiany średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów (LS) względem wartości wyjściowej łącznej punktacji w skali YMRS (substancja czynna minus placebo) wynosiła -5,21 dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę i -6,56 dla kwetiapiny w dawce 600 mg/dobę. Odsetek odpowiedzi (poprawa według skali YMRS  $>50\%$ ) wynosił 64% w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 400 mg/dobę, 58% w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 600 mg/dobę i 37% w grupie kontrolowanej placebo.

W badaniach dotyczących schizofrenii, różnica zmiany średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów (LS) względem wartości wyjściowej łącznej punktacji w skali PANSS (substancja czynna minus placebo) wynosiła -8,16 dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę i -9,29 dla kwetiapiny w dawce 800 mg/dobę. Ani niskie (400 mg/dobę) ani wysokie (800 mg/dobę) dawki kwetiapiny nie wykazały lepszej skuteczności niż placebo pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź, zdefiniowaną jako  $>30\%$  redukcję łącznej punktacji w skali PANSS względem wartości wyjściowych. Zarówno w zaburzeniach maniakałnych, jak i w schizofrenii, stosowanie wyższych dawek skutkowało liczbowo mniejszym odsetkiem odpowiedzi.

W trzecim krótkoterminowym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z zastosowaniem monoterapii kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, skuteczność leczenia nie została wykazana.

Nie są dostępne dane dotyczące wyników utrzymania efektu leczenia lub zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

#### Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkotrwałych badaniach klinicznych wśród pacjentów pediatrycznych z zastosowaniem kwetiapiny opisanych powyżej częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie przyjmujących leczenie aktywne vs. placebo wynosiła 12,9% vs. 5,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 3,6% vs. 1,1% w badaniu dotyczącym manii w przebiegu choroby dwubiegunowej oraz 1,1% vs. 0% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. Odsetki przypadków przyrostu masy ciała  $\geq 7\%$  względem wartości wyjściowej w grupie przyjmujących lek aktywny vs. placebo wynosiły 17% vs. 2,5% w badaniach dotyczących schizofrenii oraz manii w przebiegu choroby dwubiegunowej oraz 12,5% vs. 6% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. Odsetki zdarzeń związanych z samobójstwem w grupie leczonych lekiem aktywnym versus placebo wynosiły 1,4% vs. 1,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 1,0% vs. 0% w badaniu dotyczącym manii w przebiegu choroby dwubiegunowej oraz 1,1% vs. 0% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. Podczas przedłużonej fazy obserwacji kontrolnej po leczeniu w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej zaobserwowano dwa dodatkowe zdarzenia związane z samobójstwem u dwóch pacjentów; jeden z tych pacjentów w czasie zaistnienia zdarzenia przyjmował leczenie kwetiapiną.

#### Bezpieczeństwo stosowania długoterminowego

26-tygodniowe otwarte przedłużenie badań ostrych (n=380 pacjentów), w którym kwetiapina była dawkowana w sposób elastyczny w zakresie dawek 400-800 mg/dobę, dostarczyło dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa. Zwiększenie ciśnienia tętniczego było zgłaszane u dzieci i młodzieży, a zwiększenie łaknienia, objawy pozapiramidowe oraz zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy były notowane u dzieci i młodzieży częściej niż wśród pacjentów dorosłych (patrz punkty 4.4 oraz 4.8). Jeżeli chodzi o przyrost masy ciała, to po uwzględnieniu prawidłowego wzrostu w dłuższym czasie, jako miarę klinicznie istotnej zmiany przyjęto zwiększenie wskaźnika masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI) o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego; kryterium to spełniło 18,3% pacjentów, którzy byli leczeni kwetiapiną przez co najmniej 26 tygodni.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana i intensywnie metabolizowana. Przyjmowanie z pokarmem nie ma znaczącego wpływu na biodostępność kwetiapiny. Maksymalne stężenie molowe czynnego metabolitu, norkwetiapiny, w stanie stacjonarnym wynosi około 35% wartości uzyskiwanych dla kwetiapiny. Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa w zakresie zatwierdzonych dawek terapeutycznych i zależna od dawki.

### Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

### Metabolizm

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

Badania *in vitro* wykazały, że głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest izoenzym CYP3A4. Norkwetiapina powstaje i jest metabolizowana głównie przez CYP3A4.

Znakowana radioaktywnie kwetiapina wydalana jest w około 73% z moczem, a w 21% z kałem.

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

#### Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i norkwetiapiny wynoszą odpowiednio około 7 i 12 godzin.

Średnio poniżej 5% frakcji molowej wolnej kwetiapiny i aktywnego metabolitu jest wydalane z moczem.

#### Specjalne 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 30-50% mniejszy niż u osób dorosłych w przedziale wiekowym 18 do 65 lat.

##### Zaburzenia czynności nerek

Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), lecz poszczególne wartości klirensu mieściły się w prawidłowym zakresie.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Średni klirens kwetiapiny w osoczu zmniejsza się o około 25% u osób ze stwierdzonym zaburzeniem czynności wątroby (stabilna marskość alkoholowa wątroby). Jako że kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby spodziewane jest zwiększenie stężenia kwetiapiny w osoczu. U tych pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki leku (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 stężenie w osoczu substancji macierzystej, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) było na ogół podobne, jak u pacjentów dorosłych, chociaż  $C_{max}$  u dzieci miało wartości z górnej części zakresu obserwowanego u dorosłych. Wartości AUC i  $C_{max}$  czynnego metabolitu, norkwetiapiny, były większe, w przybliżeniu odpowiednio 62% i 49 % u dzieci (10-12 lat) oraz odpowiednio 28% i 14% u młodzieży (13-17 lat) w porównaniu z pacjentami dorosłymi.

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

W przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro* badaniach służących ocenie genotoksyczności nie obserwowano genotoksycznego działania kwetiapiny. U zwierząt laboratoryjnych po dawkach mogących mieć znaczenie kliniczne obserwowano następujące zaburzenia, które dotychczas nie zostały potwierdzone w długotrwałych badaniach:

U szczurów obserwowano zmianę pigmentacji tarczycy, u małp *Cynomolgus* obserwowano hipertrofię komórek pęcherzykowych tarczycy, zmniejszenie stężenia T<sub>3</sub> w osoczu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek, u psów obserwowano zmętnienie rogówki i zaćmę (Zaćma/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 występował przy obecności wyraźnego oddziaływania leku na organizm matczynej, przejawiającego się zmniejszonym przyrostem masy ciała samicy ciężarnej. Te działania były wyraźnie widoczne przy poziomie ekspozycji samicy podobnym lub nieco większym niż występujący u ludzi przy stosowaniu maksymalnej dawki terapeutycznej. Istotność tych spostrzeżeń dla stosowania leku u ludzi jest nieznana.

W badaniu dotyczącym płodności przeprowadzonym u szczurów stwierdzono marginalne zmniejszenie płodności samców oraz ciężę urojone, przedłużające się fazy międzyrujowe, wydłużenie czasu od kohabitacji do spółkowania oraz zmniejszenie odsetka ciąży. Te efekty są związane ze zwiększeniem stężenia prolaktyny i nie mają bezpośredniego znaczenia u ludzi ze względu na różnice międzygatunkowe w zakresie hormonalnej regulacji rozrodu.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki:

Hypromeloza 2910

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)

Magnezu stearynian

Celuloza mikrokrystaliczna pH 102

Talk

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki:

25 mg:

Opadry Pink 02B34304:

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Hypromeloza 2910

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

Żółcień pomarańczowa (E 110)

100 mg:

Opadry Yellow 02B32696:

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Hypromeloza 2910

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

150 mg:

Opadry Yellow 02B32696:  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Hypromeloza 2910  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 400

Opadry White 20A28735:  
Hydroksypropyloceluloza  
Hypromeloza 2910  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk

200 i 300 mg:

Opadry White 20A28735:  
Hydroksypropyloceluloza  
Hypromeloza 2910  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg  
– 10, 20, 30, 50, 60, 90 i 100 tabletek (po 10 w blistrze)

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.  
Jankovcova 1569/2c  
170 00 Praga 7



Republika Czeska

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Quentapil, 25 mg: pozwolenie nr 15728  
Quentapil, 100 mg: pozwolenie nr 15732  
Quentapil, 150 mg: pozwolenie nr 15729  
Quentapil, 200 mg: pozwolenie nr 15730  
Quentapil, 300 mg: pozwolenie nr 15731

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 lipca 2009 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 lutego 2015 r.

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

10/2018