

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Quetiapine Lambda, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Quetiapine Lambda, 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu  
Quetiapine Lambda, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki 200 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 200 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny hemifumaranu).

Substancje pomocnicze: każda tabletki zawiera 40,70 mg laktozy jednowodnej oraz 3,5 mg sodu.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Każda tabletki 300 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 300 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny hemifumaranu).

Substancje pomocnicze: każda tabletki zawiera 61,05 mg laktozy jednowodnej oraz 5,3 mg sodu.  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Każda tabletki 400 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 400 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny hemifumaranu).

Substancje pomocnicze: każda tabletki zawiera 81,40 mg laktozy jednowodnej oraz 7,1 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

#### **200 mg**

Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe, powlekane tabletki z wytłoczonym „I2” po jednej stronie i gładkie po drugiej.

Uwaga: Średnica tabletki to  $9,60 \pm 0,2$  mm

#### **300 mg**

Jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe, powlekane tabletki z wytłoczonym „Q300” po jednej stronie i gładkie po drugiej.

Uwaga: Średnica tabletki to  $11,20 \pm 0,2$  mm

#### **400 mg**

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe, powlekane tabletki z wytłoczonym „I4” po jednej stronie i gładkie po drugiej.

Uwaga: Średnica tabletki to  $12,82 \pm 0,2$  mm

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Quetiapine Lambda wskazana jest w leczeniu:

- Schizofrenii, w tym:
  - zapobieganie nawrotom choroby u pacjentów ze stabilną schizofrenią, leczonych podtrzymująco produktem Quetiapine Lambda (patrz punkt 5.1)

- choroby afektywnej dwubiegunowej, w tym:
  - umiarkowanych do ciężkich epizodów manii związanych z chorobą afektywną dwubiegunową,
  - ciężkich epizodów depresyjnych związanych z chorobą afektywną dwubiegunową,
  - zapobieganiu nawrotom epizodów manii lub depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej u pacjentów reagujących na leczenie kwetiapiną.

Jako leczenie wspomagające w epizodach ciężkiej depresji u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi (eng. Major Depressive Disorders – MDD), u których monoterapia lekami przeciwdepresyjnymi nie przyniosła oczekiwanego efektu (patrz punkt 5.1). Przed rozpoczęciem leczenia, lekarz powinien wziąć pod uwagę profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Quetiapine Lambda (patrz punkt 4.4).

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Produkt leczniczy Quetiapine Lambda powinien być podawany raz na dobę, bez pokarmu. Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich dzielić, żuć ani kruszyć.

### Dorośli:

#### **Leczenie schizofrenii i epizodów manii o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, związanych z chorobą afektywną dwubiegunową.**

Produkt Quetiapine Lambda, należy podawać przynajmniej jedną godzinę przed posiłkiem. Dawka dobowa rozpoczynająca terapię to 300 mg (dzień 1.) i 600 mg (dzień 2.) Zalecana dobową dawką to 600 mg, jednak w klinicznie uzasadnionych przypadkach dawkę można zwiększyć do 800 mg na dobę. Dawkę należy ustalić w zakresie dawek skutecznych od 400 mg do 800 mg na dobę, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie. Nie ma konieczności zmiany dawkowania podczas leczenia podtrzymującego w schizofrenii.

#### **Leczenie epizodów depresyjnych związanych z chorobą afektywną dwubiegunową.**

Produkt Quetiapine Lambda należy podawać raz na dobę przed snem. Całkowite dobowe dawki w ciągu pierwszych czterech dni leczenia wynoszą odpowiednio: 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.) i 300 mg (dzień 4.). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano dodatkowych korzyści w grupie pacjentów otrzymujących dawkę 600 mg w porównaniu z grupą otrzymującą dawkę 300 mg (patrz punkt 5.1). U niektórych pacjentów mogą wystąpić dodatkowe korzyści podczas stosowania dawki 600 mg. Odnosnie tolerancji badania kliniczne wykazały, że można rozważyć zmniejszenie dawki do minimum 200 mg w indywidualnych przypadkach. Rozpoczęcie leczenia dawką większą niż 300 mg powinno odbywać się pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej.

#### **Zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej**

W celu zapobiegania nawrotom epizodów manii, depresji lub epizodów mieszanych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej u pacjentów, u których leczenie produktem Quetiapine Lambda, przyniosło oczekiwany skutek, należy kontynuować terapię tą samą dawką Quetiapine Lambda, przyjmowaną przed snem.

W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia u każdego pacjenta, dawkę można modyfikować w zakresie od 300 do 800 mg na dobę. Ważne jest, aby stosować najmniejszą skuteczną dawkę w trakcie leczenia podtrzymującego.

### **Leczenie wspomagające w epizodach ciężkiej depresji w ciężkich zaburzeniach depresyjnych (MDD)**

Produkt leczniczy Quetiapine Lambda należy stosować przed snem. Dawka dobową rozpoczynającą terapię wynosi 50 mg (dni 1. i 2.) i 150 mg (dni 3. i 4.) W krótkotrwałych badaniach klinicznych działanie przeciwdepresyjne obserwowano po zastosowaniu dawek 150 i 300 mg na dobę w terapii wspomagającej (z amitryptyliną, bupropionem, cytalopramem, duloksetyną, escitalopramem, fluoksetyną, paroksetyną, sertralina i wenlafaksyną – patrz punkt 5.1) i 50 mg na dobę w monoterapii w krótkoterminowych badaniach. Istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych po zastosowaniu produktu w większych dawkach. Dlatego lekarz powinien zapewnić stosowanie najmniejszej skutecznej dawki, rozpoczynając leczenie od dawki 50 mg na dobę. Potrzeba zwiększenia dawki ze 150 do 300 mg na dobę powinna być oparta na indywidualnej ocenie stanu pacjenta.

### **Pacjenci leczeni uprzednio kwetiapiną w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu**

W celu ułatwienia dawkowania pacjentom stosującym kwetiapinę, tabletki o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach podzielonych, możliwa jest zmiana terapii na produkt Quetiapine Lambda, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, podając równoważność całkowitej dawki dobowej raz na dobę. Konieczne może być indywidualne dostosowanie dawki.

### **Osoby w podeszłym wieku**

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych i przeciwdepresyjnych, Quetiapine Lambda u osób w podeszłym wieku należy stosować z dużą ostrożnością szczególnie w początkowym okresie leczenia. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta konieczne może się okazać wolniejsze tempo zwiększania dawki Quetiapine Lambda i mniejsze dobowe dawki terapeutyczne niż te stosowane u młodszych pacjentów. Średni klirens kwetiapiny był zmniejszony o 30-50% u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami. U osób w podeszłym wieku leczenie należy rozpoczynać od dawki dobowej wynoszącej 50 mg. Następnie dawkę można zwiększać o 50 mg na dobę do dawki skutecznej, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

U pacjentów w podeszłym wieku z epizodami ciężkiej depresji w przebiegu ciężkich zaburzeń depresyjnych (MDD) dawkowanie należy rozpoczynać od 50 mg na dobę w dniach od 1. do 3., zwiększając do 100 mg na dobę dnia 4. i do 150 mg na dobę dnia 8. Należy stosować najmniejszą dawkę skuteczną, rozpoczynając leczenie od 50 mg na dobę. Jeśli w oparciu o indywidualną ocenę stanu pacjenta trzeba zwiększyć dawkę do 300 mg na dobę, nie należy wprowadzać tej dawki przed 22. dniem leczenia.

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat z epizodami depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

### **Dzieci i młodzież**

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Quetiapine Lambda, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej. Dane dostępne z kontrolowanych placebo badań klinicznych przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

### **Zaburzenia czynności nerek**

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

### **Zaburzenia czynności wątroby**

Kwetiapina jest w dużym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego produkt leczniczy Quetiapine Lambda należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie leczenia. Zalecana dawka początkowa u takich pacjentów wynosi 50 mg na

dobę. Dawkę tę należy zwiększać o 50 mg na dobę, aż do osiągnięcia dawki skutecznej, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta.

Nie wszystkie proponowane schematy dawkowania są wygodne/możliwe do stosowania przy użyciu dostępnych obecnie mocy produktu Quetiapine Lambda. Dostępne są jednak inne produkty lecznicze zawierające kwetiapinę.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy HIV, azolowych leków przeciwgrzybiczych, erytromycyny, klarytromycyny lub nefazodonu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

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

Produkt leczniczy Quetiapine Lambda jest wskazany w leczeniu schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej i epizodów ciężkiej depresji w przebiegu ciężkich zaburzeń depresyjnych (MDD), dlatego profil bezpieczeństwa powinien być określony w oparciu o indywidualne rozpoznanie i stosowaną u pacjenta dawkę.

Nie ustalono długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w leczeniu wspomagającym u pacjentów z epizodami ciężkiej depresji, określono natomiast skuteczność i bezpieczeństwo u dorosłych pacjentów, u których zastosowano produkt w monoterapii (patrz punkt 5.1).

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

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Quetiapine Lambda u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne z zastosowaniem kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu wykazały, że poza znanym profilem bezpieczeństwa określonym u dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane występowały z większą częstością u dzieci i młodzieży niż u dorosłych (zwiększony apetyt, zwiększone stężenie prolaktyny w surowicy oraz objawy pozapiramidowe) oraz stwierdzono objaw nieobserwowany wcześniej u dorosłych (wzrost ciśnienia krwi). Zaobserwowano również zmiany w wynikach badań czynności tarczycy u dzieci i młodzieży.

Ponadto wpływ długoterminowego leczenia kwetiapiną, trwającego dłużej niż 26 tygodni, na wzrost i dojrzewanie nie był badany. Długotrwałe konsekwencje dla rozwoju poznawczego nie są znane.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży, przyjmowanie kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu wiązało się z zwiększoną częstością (w porównaniu z placebo) występowania objawów pozapiramidowych (EPS) u pacjentów leczonych z powodu schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

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

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samouszkodzeń i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej klinicznie remisji choroby. Poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych lub więcej tygodni leczenia i w związku z tym pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może zwiększać się we wczesnej fazie poprawy stanu klinicznego pacjenta. Dodatkowo, z powodu znanych czynników ryzyka tej choroby, lekarz powinien rozważyć ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym przerwaniu stosowania kwetiapiny.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywany jest produkt Quetiapine Lambda, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym, u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia w znacznym stopniu skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych, stosowanych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne.

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

W krótkotrwałych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z epizodami ciężkiej depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej stwierdzono zwiększone ryzyko zachowań samobójczych u młodych pacjentów (młodszych niż 25 lat), leczonych kwetiapiną w porównaniu z otrzymującymi placebo (odpowiednio 3,0% vs 0%). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi w przebiegu ciężkich zaburzeń depresyjnych (MDD) biorących udział w badaniach klinicznych ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych u młodych pacjentów (poniżej 25 lat) wyniosło 2,1% (3/144) dla kwetiapiny i 1,3% (1/75) dla placebo.

### **Objawy pozapiramidowe**

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u dorosłych pacjentów, stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością objawów pozapiramidowych (ang. *Extrapyramidal Syndrome* EPS) w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych z powodu epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej i ciężkich zaburzeń depresyjnych (patrz punkt 4.8 i 5.1).

Stosowaniu kwetiapiny towarzyszy rozwój akatyzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub przykrym niepokojem i potrzebą ruchu, które często związane są z niemożliwością siedzenia lub stania w miejscu. Objawy te są bardziej prawdopodobne w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły te objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

### **Dyskinezy późne:**

Jeśli wystąpią oznaki i objawy późnych dyskinez, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania produktu Quetiapine Lambda. Objawy dyskinez późnych mogą się nasilić lub nawet pojawić się dopiero po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8).

### **Senność i zawroty głowy:**

Leczenie kwetiapiną jest związane z występowaniem senności i podobnych objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych u pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej oraz pacjenci z epizodami ciężkiej depresji w ciężkich zaburzeniach depresyjnych, u których występuje senność o dużym nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt przez okres minimum 2 tygodni od pojawienia się senności lub do czasu zmniejszenia objawów; konieczne może być rozważenie przerwania leczenia.

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

#### **Choroby układu sercowo-naczyniowego:**

Quetiapine Lambda 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. Kwetiapina może powodować niedociśnienie ortostatyczne, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki, dlatego należy wówczas rozważyć podawanie mniejszej dawki lub wolniejsze jej zwiększanie.

U pacjentów z pierwotnymi chorobami układu sercowo-naczyniowego rozważyć można wolniejsze zwiększanie dawki.

#### **Drgawki:**

W badaniach klinicznych nie wykazano różnicy częstości występowania drgawek u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Brak jest danych dotyczących przypadków wystąpienia drgawek u osób z drgawkami w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z napadami drgawek 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 produktem leczniczym Quetiapine Lambda i zastosować odpowiednie leczenie.

#### **Ciężka neutropenia**

Niezbyt często w badaniach klinicznych produktu Quetiapine Lambda stwierdzano ciężką neutropenię (liczba neutrofilów  $<0,5 \times 10^9 / l$ ). Większość przypadków ciężkiej neutropenii miała miejsce kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia Quetiapine Lambda. Brak dowodów na zależność występowania neutropenii od przyjmowanej dawki. Z danych otrzymanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wynika, iż objawy leukopenii i (lub) neutropenii ustępowały po przerwaniu stosowania kwetiapiny. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka są mała liczba leukocytów przed rozpoczęciem leczenia oraz wywołana przez leki neutropenia w wywiadzie. Należy przerwać leczenie kwetiapiną, jeśli liczba neutrofilów wynosi  $<1,0 \times 10^9 / l$ . Należy obserwować pacjenta w celu wykrycia wczesnych objawów zakażenia i kontrolować liczbę neutrofilów (aż ich liczba zwiększy się ponad  $1,5 \times 10^9 / l$ ) (patrz punkt 5.1).

#### **Interakcje**

Patrz także punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnymi induktorami enzymów wątrobowych, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, znacząco zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną.

U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe, leczenie produktem leczniczym Quetiapine Lambda można rozpocząć tylko, gdy w opinii lekarza korzyści wynikające z leczenia produktem leczniczym Quetiapine Lambda przewyższają ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym aktywność enzymów wątrobowych. Ważne, aby zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywać stopniowo i jeśli jest to konieczne, zastąpić go lekiem nie wpływającym na enzymy wątrobowe (np. walproinian sodu).

### **Masa ciała:**

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

### **Hiperglikemia**

Rzadko zgłaszano przypadki hiperglikemii i (lub) rozwoju lub nasilenia cukrzycy, której czasem towarzyszyła kwasica ketonowa lub śpiączka, w tym kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). Niekiedy donoszono o wcześniejszym zwiększeniu masy ciała, co mogło być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiedni monitoring kliniczny, zgodny z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych. Pacjenci stosujący jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym kwetiapinę, powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia oznak i objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą lub dużym ryzykiem wystąpienia cukrzycy powinni być regularnie kontrolowani pod kątem pogorszenia kontroli stężenia glukozy. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

### **Lipidy**

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

### **Ryzyko metaboliczne**

Ze względu na obserwowane w badaniach klinicznych zmiany masy ciała, stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia) oraz lipidów, u pacjentów (również tych z prawidłowymi parametrami wyjściowymi) może dojść do pogorszenia profilu ryzyka metabolicznego. W takim przypadku należy postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną. (patrz punkt 4.8).

### **Wydłużenie odstępu QT**

Dane z badań klinicznych i ze stosowania kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie potwierdziły związku kwetiapiny z trwałym wydłużeniem odstępu QT. Jednakże po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9.) obserwowano wydłużenie odstępu QT. Z danych otrzymanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wynika, że wydłużenie odstępu QT miało miejsce po zastosowaniu dawki terapeutycznej (patrz punkt 4.8), jak również 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 sercowo-naczyniowego lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QTc i z lekami neuroleptycznymi, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia serca, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

### **Objawy z odstawienia**

Po nagłym zaprzestaniu podawania dużych dawek kwetiapiny opisywano ostre objawy odstawienia, w tym nudności, wymioty, bezsenność, bóle głowy, biegunkę, zawroty głowy i rozdrażnienie. Dlatego zaleca się stopniowe odstawianie kwetiapiny przez okres przynajmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

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

Produkt leczniczy Quetiapine Lambda nie jest zatwierdzony do leczenia pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych.

W randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby otępiennej, po zastosowaniu niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych obserwowano 3-krotne zwiększenie ryzyka powikłań dotyczących układu

naczyniowego mózgu. Mechanizm takiego działania nie jest znany. Nie można wykluczyć ryzyka podobnego działania innych leków przeciwpsychotycznych lub w innych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Quetiapine Lambda u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu.

Metaanaliza dotycząca atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby otępiennej występuje większe ryzyko zgonu niż w grupie otrzymującej placebo. Jednakże w dwóch 10-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzonych w takiej samej grupie pacjentów (n=710, średnia wieku 83 lata, grupa wiekowa 56-99 lat) wskaźnik śmiertelności w grupie leczonej kwetiapiną wynosił 5,5% w porównaniu do 3,2% w grupie otrzymującej placebo.

Przyczyny zgonu pacjentów były różne, odpowiadały spodziewanym dla tej populacji. Na podstawie tych danych nie można ustalić związku przyczynowego pomiędzy zgonami pacjentów w podeszłym wieku z chorobą otępienną, a stosowaniem kwetiapiny.

### **Zaburzenia połykania**

Notowano przypadki zaburzeń połykania u pacjentów przyjmujących kwetiapinę (patrz punkt 4.8). Dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów z ryzykiem zachłystowego zapalenia płuc.

### **Laktoza**

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

### **Zapalenie trzustki**

Przypadki zapalenia trzustki odnotowywano w badaniach klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Wiele spośród zgłoszonych po wprowadzeniu do obrotu przypadków zapalenia trzustki, dotyczyło pacjentów z grup podwyższonego ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki - osób ze zwiększonym stężeniem triglicerydów, kamicą dróg żółciowych, spożywających duże ilości alkoholu.

### **Żyłna choroba zakrzepowo - zatorowa**

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, z tego względu przed rozpoczęciem leczenia oraz w jego trakcie należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

### **Dodatkowe informacje**

Dane dotyczące stosowanych jednocześnie kwetiapiny i kwasu walproinowego lub litu w epizodach manii o umiarkowanym do dużego nasileniu są ograniczone, jednak terapia skojarzona była dobrze tolerowana (patrz punkt 4.8 i 5.1). Z danych wynika, że w 3. tygodniu występuje efekt addytywny.

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

Biorąc pod uwagę wpływ kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Quetiapine Lambda z innymi lekami działającymi ośrodkowo lub z alkoholem.

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny z udziałem cytochromu P450. W badaniach interakcji u zdrowych ochotników, jednoczesne stosowanie kwetiapiny (25 mg) i ketokonazolu (inhibitor CYP3A4) prowadziło do zwiększenia od



5- do 8- krotnego AUC kwetiapiny. Dlatego też jednoczesne stosowanie kwetiapiny i inhibitora CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się stosowania kwetiapiny i jednoczesnego spożywania soku grejpfrutowego.

W badaniu z udziałem pacjentów, u których wielokrotnie stosowano dawki, prowadzonym w celu określenia farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed leczeniem i podczas leczenia karbamazepiną (znany induktor enzymów wątrobowych), jednoczesne podawanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Zwiększenie klirensu powodowało zmniejszenie dostępności układowej kwetiapiny (mierzonej jako AUC) do średnio 13% dostępności obserwowanej podczas stosowania samej kwetiapiny; chociaż u niektórych pacjentów obserwowano silniejszy efekt. W wyniku tej interakcji może dojść do zmniejszenia stężenia kwetiapiny w osoczu, co może wpłynąć na skuteczność leczenia produktem leczniczym Quetiapine Lambda.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (induktor enzymów mikrosomalnych) prowadziło do znacznego zwiększenia klirensu kwetiapiny (w przybliżeniu 450%). U pacjentów stosujących induktory enzymów wątrobowych leczenie produktem leczniczym Quetiapine Lambda powinno być rozpoczynane tylko wtedy, gdy lekarz określi, że korzyści wynikające z terapii przewyższają ryzyko wynikające z przerwania leczenia induktorami enzymów wątrobowych.

Ważne, aby jakiegokolwiek zmiany w leczeniu induktorami enzymów wątrobowych były wprowadzane stopniowo i, jeśli jest to konieczne, należy je zastąpić substancją bez właściwości indukujących (np. sodu walproinian) (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z przeciwdepresyjną imipraminą (znanym inhibitorem CYP 2D6) lub fluoksetyną (znanym inhibitorem CYP 3A4 i CYP 2D6) nie wykazywało znaczącego wpływu na farmakokinetykę kwetiapiny.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z przeciwpyschotycznym rysperydonem lub haloperidolem nie zmieniały znacząco parametrów farmakokinetycznych kwetiapiny. Jednakże jednoczesne stosowanie kwetiapiny i tiorydazyny zwiększało klirens kwetiapiny o około 70%.

Jednoczesne podawanie kwetiapiny z cymetydyną nie wykazywało znaczącego wpływu na farmakokinetykę kwetiapiny.

Farmakokinetyka soli litu nie ulegała zmianie podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną.

Jednoczesne stosowanie kwasu walproinowego i kwetiapiny nie zmieniało znacząco klinicznie farmakokinetyki obu substancji. Retrospektywne badanie dzieci i młodzieży, którym podawano walproinian i kwetiapinę osobno lub w skojarzeniu, wykazało większą częstość występowania leukopenii i neutropenii w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu do grup stosujących monoterapię.

Nie prowadzono 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 QTc.

Odnotowano zgłoszenia fałszywie dodatnich wyników testów immunologicznych dla metadonu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów przyjmujących kwetiapinę. W razie wątpliwości odnośnie wyników takich testów zalecane jest przeprowadzenie dodatkowych badań z użyciem odpowiednich technik chromatograficznych.

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

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwetiapiny u kobiet w ciąży. Dotychczas w badaniach na zwierzętach nie wskazywało na szkodliwość, jednak nie badano możliwego wpływu na oczy płodu. Z tego względu produkt leczniczy Quetiapine Lambda można stosować w okresie ciąży tylko wówczas, gdy spodziewane korzyści dla matki wynikające z leczenia przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami dla płodu. Obserwowano objawy odstawienia u niemowląt, których matki podczas ciąży przyjmowały kwetiapinę.

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym na kwetiapinę) w trzecim trymestrze ciąży są w grupie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych/z odstawienia, które mogą mieć różne nasilenie i czas trwania od momentu wystąpienia. Raportowano również pobudzenie, nadciśnienie, niedociśnienie tętnicze, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub trudności w karmieniu. W konsekwencji, noworodki powinny być uważnie monitorowane.

Nie wiadomo, w jakim stopniu kwetiapina przenika do mleka kobiecego. Kobiety, które karmią piersią, należy poinformować o konieczności unikania karmienia podczas stosowania produktu leczniczego Quetiapine Lambda.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Kwetiapina może wpływać na czynności wymagające uwagi, w związku z jej działaniem na ośrodkowy układ nerwowy. Dlatego należy ostrzec pacjentów przed prowadzeniem pojazdów i obsługą maszyn do czasu poznania ich reakcji na lek.

#### 4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia kwetiapiną były senność, zawroty głowy, suchość w ustach, łagodna astenia, zaparcia, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne i niestrawność.

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, stosowanie kwetiapiny może powodować zwiększenie masy ciała, omdlenia, złośliwy zespół neuroleptyczny, leukopenię, neutropenię i obrzęki obwodowe.

Wystąpienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny zestawiono poniżej zgodnie z zaleceniami CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) III Working Group 1995.

Częstość występowania sklasyfikowano w sposób następujący: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznaną (nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
<i>Bardzo często</i>	zmniejszone stężenie hemoglobiny <sup>23</sup>
<i>Często</i>	leukopenia <sup>1,29</sup> , zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie liczby eozynofiliów <sup>28</sup>
<i>Niezbyt często</i>	małopłytkowość (trombocytopenia), niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi <sup>14</sup>
<i>Rzadko</i>	agranulocytoza <sup>27</sup>
<i>Nieznaną</i>	neutropenia <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
<i>Niezbyt często</i>	nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skórne)

<i>Bardzo rzadko</i>	reakcja anafilaktyczna <sup>6</sup>
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
<i>Często</i>	hiperprolaktynemia <sup>16</sup> , zmniejszenie stężenia całkowitej i wolnej tyroksyny (T <sub>4</sub> ) <sup>25</sup> , zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) <sup>25</sup>
<i>Niezbyt często</i>	zmniejszenie stężenia wolnej trijodotyroniny (T <sub>3</sub> ) <sup>25</sup> , niedoczynność tarczycy <sup>22</sup>
<i>Bardzo rzadko</i>	zaburzenia wydzielania hormonu antydiuretycznego (wazopresyny)
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
<i>Bardzo często</i>	zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy <sup>11, 31</sup> , zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL) <sup>12,31</sup> , zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL <sup>18, 31</sup> , zwiększenie masy ciała <sup>9, 31</sup>
<i>Często</i>	zwiększenie apetytu, zwiększenie stężenia glukozy we krwi aż do hiperglikemii <sup>7, 31</sup>
<i>Niezbyt często</i>	hiponatremia <sup>20</sup> , cukrzyca <sup>1, 5, 6</sup>
<i>Rzadko</i>	zespół metaboliczny <sup>30</sup>
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
<i>Często</i>	niezwykłe sny i koszmary senne, myśli i zachowania samobójcze <sup>21</sup>
<i>Rzadko</i>	somnambulizm i objawy podobne, takie jak mówienie przez sen i związane ze snem zaburzenia jedzenia.
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
<i>Bardzo często</i>	zawroty głowy <sup>4, 17</sup> , senność <sup>2, 17</sup> , ból głowy
<i>Często</i>	omdlenia <sup>4, 17</sup> , objawy pozapiramidowe <sup>1, 22</sup> , dyzartria
<i>Niezbyt często</i>	napady drgawek, zespół niespokojnych nóg, późne dyskinezy <sup>1, 6</sup>
<b>Zaburzenia serca</b>	
<i>Często</i>	tachykardia <sup>4</sup> , kołatanie serca <sup>24</sup>
<i>Niezbyt często</i>	wydłużenie odcinka QT <sup>1, 13, 19</sup>
<b>Zaburzenia oka</b>	
<i>Często</i>	niewyraźne widzenie
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
<i>Często</i>	niedociśnienie ortostatyczne <sup>4, 17</sup>
<i>Rzadko</i>	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
<i>Często</i>	zapalenie błony śluzowej nosa (katar), duszność <sup>24</sup>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
<i>Bardzo często</i>	suchość w jamie ustnej
<i>Często</i>	zaparcia, niestrawność, wymioty <sup>26</sup>
<i>Niezbyt często</i>	dysfagia <sup>8</sup>
<i>Rzadko</i>	zapalenie trzustki <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
<i>Często</i>	zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) <sup>3</sup> , zwiększenie aktywności GGTP <sup>3</sup>
<i>Rzadko</i>	żółtaczką <sup>6</sup> , zapalenie wątroby

<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
<i>Bardzo rzadko</i>	obrzęk naczynioruchowy <sup>6</sup> ; zespół Stevensa-Johnsona <sup>6</sup>
<i>Nieznana</i>	toksyczne, martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy
<b>Zaburzenia tkanki mięśniowo-szkieletowej i podskórnej</b>	
<i>Bardzo rzadko</i>	rabdomioliza
<b>Zaburzenia ciąży, porożenia i okołoporodowe</b>	
<i>Nieznana</i>	zespół z odstawienia u noworodków <sup>32</sup>
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
<i>Niezbyt często</i>	zaburzenia funkcji seksualnych
<i>Rzadko</i>	priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia cyklu miesiączkowego
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
<i>Bardzo często</i>	objawy z odstawienia <sup>1, 10</sup>
<i>Często</i>	łagodne osłabienie, obrzęki obwodowe, drażliwość, gorączka
<i>Rzadko</i>	złośliwy zespół neuroleptyczny <sup>1</sup> , hipotermia
<b>Badania diagnostyczne</b>	
<i>Rzadko</i>	zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej <sup>15</sup>

(1) patrz punkt 4.4

(2) Senność może wystąpić, zwykle podczas pierwszych dwóch tygodni od rozpoczęcia zażywania leku, i na ogół ustępuje w trakcie długotrwałego stosowania kwetiapiny.

(3) Obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności (z prawidłowej do >3 x GGN w dowolnym czasie) aminotransferaz (AlAT, AspAT) oraz GGTP u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Objawy te zazwyczaj ustępowały 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 podczas początkowego okresu zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).

(5) W bardzo rzadkich przypadkach dochodziło do nasilenia objawów stwierdzonej wcześniej cukrzycy.

(6) Częstość tych działań niepożądanych wyliczono na podstawie danych po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu

(7) Stężenie glukozy we krwi na czczo  $\geq 7,0$  mmol/l lub stężenie glukozy we krwi po posiłku  $\geq 11,1$  mmol/l, przynajmniej w jednym badaniu.

(8) Zwiększenie częstości występowania trudności w połykaniu po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

(9) Określono na podstawie 7% wzrostu w stosunku do wyjściowej masy ciała. Występuje zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia.

(10) Najczęściej występującymi objawami odstawienia obserwowanymi w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość ich występowania zmniejszała się znacząco po tygodniu od przerwania leczenia.

- (11) Stężenie triglicerydów >200 mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) przynajmniej w jednym badaniu (pacjenci  $\geq 18$  lat) lub 150 mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) przynajmniej w jednym badaniu (pacjenci <18 lat)
- (12) Stężenie cholesterolu >240 mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) przynajmniej w jednym badaniu (pacjenci  $\geq 18$  lat) lub 200 mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) przynajmniej w jednym badaniu (pacjenci <18 lat)  
Wzrost stężenia cholesterolu LDL  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l) obserwowano bardzo często.  
U pacjentów, u których zaobserwowano taki wzrost, wartość ta wzrastała średnio o 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l)
- (13) Patrz tekst poniżej.
- (14) Liczba płytek  $\leq 100 \times 10^9$  /l przynajmniej w jednym badaniu.
- (15) Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej raportowane w badaniach klinicznych niezwiązane z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.
- (16) Stężenie prolaktyny (pacjenci >18 lat): >20  $\mu\text{g/l}$  (>869,56 pmol/l) u mężczyzn, >30  $\mu\text{g/l}$  (>1304,34 pmol/l) u kobiet w dowolnym momencie.
- (17) Może prowadzić do upadków
- (18) Stężenie cholesterolu HDL : <40 mg/dl (1,025 mmol/l) u mężczyzn, <50 mg/dl (1,282 mmol/l) u kobiet w dowolnym momencie.
- (19) Pacjenci, 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 zakres u pacjentów, u których nastąpiło znaczące klinicznie zwiększenie odstępu, jest porównywalne z wynikiem grupy placebo.
- (20) Zmiana w zakresie >132 mmol/l do  $\leq 132$  mmol/l dla co najmniej jednego z oznaczeń.
- (21) Przypadki myśli i zachowań samobójczych zgłaszane były podczas leczenia kwetiapiną lub wkrótce po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4 i 5.1)
- (22) Patrz punkt 5.1
- (23) Zmniejszone stężenie hemoglobiny do  $\leq 13\text{g/dl}$  (8,07 mmol/l) u mężczyzn i  $\leq 12\text{g/dl}$  (7,45 mmol/l) u kobiet wystąpił co najmniej jeden raz u 11% pacjentów przyjmujących kwetiapinę, biorąc pod uwagę wszystkie badania w tym przedłużone otwarte badania kliniczne. U tych pacjentów stężenie hemoglobiny było zmniejszone średnio o 1,5 g/dl niezależnie od czasu pomiaru.
- (24) Zdarzenia były częste w przypadku tachykardii, zawrotów głowy, hipotonii ortostatycznej i/lub leżącej u podstaw choroby serca/układu oddechowego.
- (25) Określono na podstawie zmian z prawidłowej wartości wyjściowej na wartość istotną klinicznie w dowolnym czasie po rozpoczęciu leczenia wszystkich osób. Zmiany stężenia całkowitej i wolnej tyroksyny ( $T_4$ ) oraz całkowitej i wolnej trijodotyroniny ( $T_3$ ) zdefiniowano jako <0,8 x DGN (pmol/l) a zmiany stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) jako >5mIU/l w dowolnym czasie po rozpoczęciu leczenia.
- (26) Określono na podstawie zwiększonej częstości wymiotów wśród osób w wieku podeszłym (>65 roku życia)
- (27) Zmiana w liczbie neutrofilów z wartości początkowej >  $1,5 \times 10^9$ /l aż do <  $0,5 \times 10^9$  komórek/l w dowolnym czasie podczas leczenia.
- (28) Określono na podstawie zmian z normalnej wartości początkowej do wartości potencjalnie istotnej klinicznie w dowolnym czasie liczonym od punktu początkowego we wszystkich badaniach. Zmiany liczby eozynofiliów zdefiniowano jako >  $1 \times 10^9$  komórek/l w dowolnym czasie.
- (29) Określono na podstawie zmian z normalnej wartości początkowej do wartości potencjalnie istotnej klinicznie w dowolnym czasie liczonym od punktu początkowego we wszystkich badaniach. Zmiany w liczbie białych krwinek zdefiniowano jako <  $3 \times 10^9$  komórek/l w dowolnym czasie od rozpoczęcia leczenia.
- (30) Określono na podstawie zgłoszeń działań niepożądanych dotyczących wystąpienia zespołu metabolicznego, zebranych ze wszystkich badań klinicznych nad kwetiapiną.
- (31) U niektórych pacjentów obserwowano podczas badań klinicznych pogorszenie się więcej niż jednego wskaźnika metabolicznego: masy ciała, stężenia glukozy i lipidów we krwi (patrz punkt 4.4)
- (32) Patrz punkt 4.6

Podczas leczenia lekami neuroleptycznymi notowano przypadki wydłużenia odstępu QT, przedsionkowych zaburzeń rytmu, nagłych niespodziewanych zgonów, zatrzymania akcji serca, częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*, co jest uważane za efekty klasy.

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

U dzieci i młodzieży należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tych samych działań niepożądanych, które zostały opisane powyżej dla dorosłych. Poniżej 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.

Częstość występowania została sklasyfikowana w sposób następujący: 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 ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
<i>Bardzo często</i>	zwiększenie apetytu
<b>Badania diagnostyczne</b>	
<i>Bardzo często</i>	zwiększenie stężenia prolaktyny <sup>1</sup> , podwyższenie ciśnienia krwi <sup>2</sup>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
<i>Bardzo często</i>	objawy pozapiramidowe <sup>3</sup>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
<i>Często</i>	drażliwość <sup>4</sup>

<sup>(1)</sup> Stężenie prolaktyny (pacjenci  $< 18$  lat):  $> 20\ \mu\text{g/l}$  ( $> 869,56\ \text{pmol/l}$ ) u chłopców,  $> 26\ \mu\text{g/l}$  ( $1130,428\ \text{pmol/l}$ ) u dziewczynek w dowolnym momencie. Wzrost stężenia prolaktyny  $> 100\ \mu\text{g/l}$  zanotowano u mniej niż 1% pacjentów

<sup>(2)</sup> W oparciu o zmiany powyżej klinicznie istotnego progu (na podstawie kryteriów Narodowych Instytutów Zdrowia) lub podwyższenia  $> 20\ \text{mmHg}$  ciśnienia skurczowego, lub  $> 10\ \text{mmHg}$  ciśnienia rozkurczowego w jakimkolwiek pomiarze w dwóch ostrych (3-6 tygodni) badaniach kontrolowanych placebo u dzieci i młodzieży

<sup>(3)</sup> Patrz punkt 5.1 „Właściwości farmakodynamiczne”

<sup>(4)</sup> Uwaga: Częstość występowania jest zbliżona do obserwowanej u dorosłych, jednak drażliwość u dzieci i młodzieży może wynikać z innych uwarunkowań klinicznych niż u dorosłych.

### 4.9 Przedawkowanie

Ogólnie biorąc, zgłaszane oznaki i objawy przedawkowania najczęściej wynikały z nasilenia znanych działań farmakologicznych leku, np. senność, uspokojenie, tachykardia, niedociśnienie.

Przypadki zgonów odnotowano w badaniach klinicznych po ostrym przedawkowaniu, dawka - 13,6 g i po wprowadzeniu produktu do obrotu, po dawkach tak małych jak 6 g samej kwetiapiny. Jednakże donoszono o przypadkach przeżycia po ciężkim przedawkowaniu (dawka 30 g). Z danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że w bardzo rzadkich przypadkach przedawkowanie kwetiapiną zakończyło się zgonem lub śpiączką. Dodatkowo odnotowane działania niepożądane po przedawkowaniu kwetiapiny stosowanej w monoterapii to: wydłużenie odstępu QT, drgawki, stan padaczkowy, rabdomioliza, depresja oddechowa, zatrzymanie moczu, splątanie, omamy i (lub) niepokój.

U pacjentów z uprzednio istniejącymi ciężkimi chorobami sercowo-naczyniowymi może być zwiększone ryzyko wystąpienia objawów przedawkowania (patrz punkt 4.4).

## Postępowanie po przedawkowaniu

Brak swoistej odtrutki dla kwetiapiny. W przypadkach ciężkiego zatrucia należy uwzględnić możliwość jednoczesnego zatrucia kilkoma lekami; zalecane jest zastosowanie procedur intensywnej opieki medycznej, w tym uzyskanie i utrzymanie drożności dróg oddechowych, zapewnienie odpowiedniego natlenowania krwi i wentylacji, monitorowanie i podtrzymanie czynności układu sercowo-naczyniowego. Chociaż nie badano zapobiegania wchłonięciu leku po przedawkowaniu, należy rozważyć płukanie żołądka (może być wskazane w przypadku ciężkich zatruc) w ciągu jednej godziny od przyjęcia. Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego.

W przypadkach przedawkowania kwetiapiny, trwałe niedociśnienie powinno być leczone odpowiednimi metodami, w szczególności podawanymi dożylnie płynami i (lub) lekami sympatykomimetycznymi (należy unikać podawania adrenaliny i dopaminy, ponieważ stymulacja receptorów beta może nasilić niedociśnienie w przypadku blokady receptorów alfa wywołanej przez kwetiapinę).

Ścisły nadzór medyczny z monitorowaniem pacjenta należy kontynuować aż do całkowitego ustąpienia objawów.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpowrotkowe, diazepiny, oksazepiny i tiazepiny  
kod ATC: N05A H04

#### **Mechanizm działania**

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpowrotkowym. Kwetiapina i jej czynny metabolit, N-dealkilokwetiapina, oddziałuje z wieloma receptorami neuroprzekazników. Kwetiapina i N-dealkilokwetiapina wykazują powinowactwo do receptorów serotoninowych (5HT<sub>2</sub>) i dopaminowych D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub> w mózgu. Uważa się, że taki rodzaj antagonizmu receptorowego z większą selektywnością wobec 5HT<sub>2</sub> względem receptorów D<sub>2</sub> jest odpowiedzialny za kliniczne właściwości przeciwpowrotkowe kwetiapiny oraz jej niewielki wpływ na powstawanie pozapiramidowych działań niepożądanych. W porównaniu z typowymi lekami przeciwpowrotkowymi N-dealkilokwetiapina ma duże powinowactwo do receptorów serotoninowych 5HT<sub>1</sub>. Kwetiapina i N-dealkilokwetiapina mają również duże powinowactwo do receptorów histaminergicznych i adrenergicznych α<sub>1</sub>, a mniejsze powinowactwo do receptorów adrenergicznych α<sub>2</sub>. Kwetiapina wykazuje nieznaczące powinowactwo do receptorów muskarynowych oraz benzodiazepinowych.

#### **Działanie farmakodynamiczne**

Kwetiapina wykazuje aktywność przeciwpowrotkową w testach, m.in. w teście odruchu unikania. Kwetiapina hamuje także działanie agonistów dopaminy, co można zbadać testami behawioralnymi lub elektrofizjologicznymi, i zwiększa stężenie metabolitów dopaminy, co 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 standardowych leków przeciwpowrotkowych ma właściwości atypowe. Podczas długotrwałego stosowania kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów D<sub>2</sub>. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie katalепtyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D<sub>2</sub>. Podczas długookresowego 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 poprzez

podawanie haloperydolu. Wyniki tych badań wskazują, że kwetiapina powinna mieć nieznaczne właściwości wywoływania objawów pozapiramidowych. Uważa się także, że leki, które w mniejszym stopniu wywołują objawy pozapiramidowe mogą wywoływać mniej późnych dyskinez (patrz punkt 4.8).

### **Skuteczność kliniczna**

#### **Schizofrenia**

Skuteczność produktu leczniczego Quetiapine Lambda w leczeniu schizofrenii potwierdzono w 6-tygodniowym badaniu klinicznym, kontrolowanym placebo u pacjentów ze schizofrenią, spełniających kryteria DSM-IV oraz jednym kontrolowanym badaniem klinicznym u pacjentów ze stabilną schizofrenią, gdzie kwetiapinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu zamieniono na Quetiapine Lambda w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

W badaniu kontrolowanym placebo, pierwszorzędnym punktem końcowym badania była zmiana oceny w skali PANSS w momencie ukończenia badania w porównaniu do oceny w chwili włączenia do badania. Stosowanie produktu leczniczego Quetiapine Lambda w dawkach 400 mg/dobę, 600 mg/dobę i 800 mg/dobę skutkowało istotnym statystycznie zmniejszeniem objawów psychotycznych w porównaniu z placebo. Działanie to było większe w przypadku stosowania dawek 600 mg i 800 mg niż po dawce 400 mg.

W 6-tygodniowym, kontrolowanym badaniu klinicznym, oceniającym zmianę produktu z tabletki o natychmiastowym uwalnianiu na tabletkę o przedłużonym uwalnianiu, pierwszorzędnym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, u których obserwowano brak skuteczności, np. którzy przerwali udział w badaniu z powodu braku skuteczności lub dla których całościowa ocena w skali PANSS zwiększyła się o 20% lub więcej od wizyty randomizacyjnej w porównaniu do którejkolwiek wizyty. U pacjentów, których stan ustabilizowano stosując kwetiapinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach od 400 do 800 mg, skuteczność leczenia była utrzymana po zmianie na równorzędną dawkę dobową produktu leczniczego Quetiapine Lambda, stosowaną raz na dobę.

W długotrwałym badaniu klinicznym pacjentów ze schizofrenią w stabilnym stanie klinicznym pozostających przez 16 tygodni na terapii podtrzymującej produktem leczniczym Quetiapine Lambda, produkt Quetiapine Lambda wykazał większą skuteczność w zapobieganiu nawrotom niż placebo. Szacowane ryzyko nawrotu po 6 miesiącach leczenia wynosiło 14,3% w grupie leczonej produktem leczniczym Quetiapine Lambda w porównaniu do 68,2% w grupie otrzymującej placebo. Średnia dawka leku stosowana w badaniu wynosiła 669 mg. Podczas leczenia produktem leczniczym Quetiapine Lambda przez okres do 9 miesięcy (mediana 7 miesięcy) nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych. Szczególnie podczas długotrwałego stosowania kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu nie wzrosła liczba zgłaszanych działań niepożądanych dotyczących zespołu pozapiramidowego i zwiększenia masy ciała.

#### **Choroba afektywna dwubiegunowa**

W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano kwetiapinę w monoterapii w leczeniu epizodów maniакаlnych o nasileniu umiarkowanym do dużego, wykazała ona większą skuteczność niż placebo w zmniejszaniu objawów maniакаlnych w trzecim i dwunastym tygodniu leczenia. Brak jest danych pochodzących z długoterminowych badań klinicznych, które potwierdzałyby skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu kolejnym epizodom maniакаlnym lub depresyjnym. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny z walproinianem sodu lub litem w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów maniакаlnych przez 3 i 6 tygodni są ograniczone, jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez pacjentów. Dane z badań klinicznych wykazały, iż w 3. tygodniu występuje efekt addycyjny. Kolejne badanie kliniczne nie wykazało efektu addycyjnego w szóstym tygodniu leczenia.



W badaniu klinicznym, u pacjentów z epizodami depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej I lub II typu, produkt leczniczy Quetiapine Lambda w dawce 300 mg/dobę wykazał większą skuteczność niż placebo w redukcji wartości w skali MADRS.

W dodatkowych czterech badaniach klinicznych dotyczących stosowania kwetiapiny, podczas 8-tygodniowej terapii u pacjentów z epizodami depresji o umiarkowanym i dużym nasileniu, w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I i II, stosowanie kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg, było znacząco skuteczniejsze niż placebo w odniesieniu do odpowiednich wartości: średnia poprawa według skali MADRS i odpowiedź zdefiniowana jako przynajmniej 50% poprawa całkowitego wyniku według skali MADRS w porównaniu do wartości wyjściowych. Nie stwierdzono różnicy w odpowiedzi pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących kwetiapinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg.

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

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

W jednym długotrwałym badaniu (do 2 lat stosowania) oceniającym zapobieganie 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 afektywną dwubiegunową I typu. Zmiany nastroju obserwowano u 91 pacjentów (22,5%) w grupie stosującej kwetiapinę, u 208 pacjentów (51,5%) w grupie placebo i u 95 (26,1%) w grupie leczonej litem. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na terapię kwetiapiną, porównując dalsze leczenie kwetiapiną do zmiany terapii z kwetiapiny na lit, nie wydaje się by tej zmianie terapii towarzyszyło wydłużenie czasu do nawrotu zmienionego nastroju.

#### **Epizody ciężkiej depresji w ciężkich zaburzeniach depresyjnych (MDD)**

Dwa krótkotrwałe (6-tygodniowe) badania obejmowały pacjentów, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź na przynajmniej jeden lek przeciwdepresyjny. Produkt leczniczy Quetiapine Lambda w dawkach 150 mg i 300 mg na dobę, podawany jako leczenie wspomagające do stosowanej terapii przeciwdepresyjnej (amitryptylina, bupropion, cytalopram, duloksetyna, escyitalopram, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina lub wenlafaksyna) wykazał przewagę nad monoterapią lekiem przeciwdepresyjnym w łagodzeniu objawów depresyjnych, ocenioną przez poprawę ogólnych wyników w skali MADRS (średnia zmiana LS vs. Placebo: 2-3,3 punktu).

Nie oceniono długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. Długoterminowa skuteczność oraz bezpieczeństwo monoterapii zostały ustalone u pacjentów dorosłych.

Opisane poniżej badania prowadzono przy użyciu produktu leczniczego Quetiapine Lambda w monoterapii, jednak należy podkreślić, że produkt Quetiapine Lambda jest wskazany wyłącznie do stosowania w leczeniu skojarzonym.

W trzech z czterech krótkoterminowych (do 8 tygodni) badań dotyczących stosowania kwetiapiny

w monoterapii u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, produkt leczniczy Quetiapine Lambda stosowany w dawkach 50 mg, 150 mg i 300 mg na dobę wykazał większą skuteczność niż placebo w łagodzeniu objawów depresyjnych, ocenioną przez zmniejszenie punktacji ogólnej w skali MADRS (średnia zmiana LS vs. placebo 2-4 punktów).

W badaniach dotyczących zapobiegania nawrotom w monoterapii pacjenci z epizodami depresyjnymi ustabilizowani w fazie otwartej produktem leczniczym Quetiapine Lambda przez przynajmniej 12 tygodni, zostali losowo przydzieleni do grupy stosującej produkt Quetiapine Lambda raz na dobę lub grupy placebo przez okres do 52 tygodni. Średnia dawka produktu leczniczego Quetiapine Lambda podczas fazy randomizowanej wynosiła 177 mg/dobę. Częstość nawrotów wynosiła 14,2% w grupie stosującej produkt leczniczy Quetiapine Lambda oraz 34,4% w grupie placebo.

W krótkotrwałym (9 tygodni) badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów w podeszłym wieku (66 – 89 lat) bez choroby otępiennej, ale z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, produkt leczniczy Quetiapine Lambda dawkowany elastycznie w zakresie od 50 mg do 300 mg na dobę miał większą skuteczność niż placebo w ograniczaniu objawów depresyjnych, co wykazano przez poprawę ogólnych wyników w skali MADRS (średnia zmiana LS vs. placebo – 7,54). W tym badaniu pacjenci przydzieleni losowo do grupy aktywnego leczenia otrzymywali produkt leczniczy Quetiapine Lambda w dawkach 50 mg/dobę w dniach 1.-3.; dawka mogła być zwiększona do 100 mg/dobę w dniu 4. oraz do 150 mg/dobę w dniu 8. Następnie dawka mogła być zwiększana i do 300 mg/dobę, zależnie od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta. Średnia dawka dobową produktu leczniczego Quetiapine Lambda wynosiła 160 mg. Tolerancja kwetiapiny stosowanej raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku, z pominięciem objawów pozapiramidowych (patrz punkt 4.8 "Działania niepożądane" i „Bezpieczeństwo kliniczne”), była porównywalna do tej obserwowanej u osób dorosłych (18-65 lat). Odsetek pacjentów randomizowanych powyżej 75. roku życia wynosił 19%.

### **Bezpieczeństwo kliniczne**

W krótkotrwałych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu 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 z grupą placebo, przeprowadzanych wśród pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej większy odsetek objawów pozapiramidowych obserwowano u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo.

W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u 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 ciężkich zaburzeniach depresyjnych, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% przy stosowaniu produktu leczniczego Quetiapine Lambda i 3,2% w przypadku placebo. W krótkotrwałym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo dotyczącym monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej produkt leczniczy Quetiapine Lambda i 2,3% w grupie placebo. W przypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, jak i ciężkich zaburzeń depresyjnych, częstość pojedynczych działań niepożądanych (np. akatyzi, zaburzeń pozapiramidowych, drżeń, dyskinez, dystonii, niepokoju, mimowolnych skurczów mięśni, nadaktywności psychoruchowej i sztywności mięśni) nie przekroczyła 4% w żadnej z badanych grup.

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

u pacjentów leczonych placebo. Odsetek pacjentów leczonych kwetiapiną, których masa ciała zwiększyła się o  $\geq 7\%$  wyniósł od 5,3% dla dawki dobowej 50 mg do 15,5% dla dawki dobowej 400 mg (z mniejszym wzrostem dla dawki dobowej 600 i 800 mg), w porównaniu z 3,7% dla pacjentów leczonych placebo.

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

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

We wszystkich krótkoterminowych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów  $\geq 1,5 \times 10^9 / l$ , częstość wystąpienia przynajmniej raz zmiany liczby krwinek obojętnochłonnych do  $< 1,5 \times 10^9 / l$  wynosiła 1,9% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę i 1,3% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość zmian do  $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9 / l$  była jednakowa (0,2%) w grupie otrzymującej kwetiapinę i w grupie otrzymującej placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z kontrolą innego leku), u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów  $\geq 1,5 \times 10^9 / l$ , częstość wystąpienia przynajmniej raz zmiany liczby krwinek obojętnochłonnych do  $< 1,5 \times 10^9 / l$  wynosiła 2,9% i do  $< 0,5 \times 10^9 / l$  wynosiła 0,21% u pacjentów leczonych kwetiapiną.

Leczenie kwetiapiną związane było z niewielkim, zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy. Częstość występowania zmian w aktywności hormonu tyreotropowego TSH wynosiła w grupie otrzymującej kwetiapinę 3,2% w porównaniu z 2,7% dla grupy otrzymującej placebo. Częstość występowania potencjalnie istotnych klinicznie zmian wzajemnie powiązanych - jednocześnie stężenia T3 lub T4 razem z TSH- była rzadka, a obserwowane zmiany w stężeniach hormonów tarczycy nie były związane z wystąpieniem klinicznych objawów niedoczynności tarczycy. Zmniejszenie stężenia całkowitej oraz wolnej tyroksyny (T4) osiągało największą wartość w ciągu pierwszych sześciu tygodni terapii kwetiapiną, przy czym nie obserwowano dalszego zmniejszenia podczas terapii długoterminowej. W około 2/3 spośród wszystkich przypadków, przerwanie podawania kwetiapiny było związane z odwróceniem wpływu na stężenie całkowitej i wolnej tyroksyny (T4), niezależnie od czasu trwania terapii.

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

W badaniach klinicznych mających na celu określenie potencjału kwetiapiny do wywoływania zaćmy (200 – 800 mg/dobę) w porównaniu z rysperydonem (2-8 mg/dobę) u chorych na schizofrenię lub zaburzenia schizoafektywne wykazano, iż odsetek pacjentów ze zwiększonym stopniem zmętnienia soczewki nie był większy dla kwetiapiny (4%) w porównaniu z rysperydonem (10%) u pacjentów leczonych co najmniej 21-miesiący.

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

W 3-tygodniowym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym dotyczącym leczenia manii (n=284 pacjentów z USA w wieku od 10 do 17 lat), badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania

kwetiapiny. U około 45% populacji pacjentów rozpoznano również ADHD. Przeprowadzono również 6-tygodniowe kontrolowane placebo badanie dotyczące leczenia schizofrenii (n=222 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat). Z obu badań wykluczono pacjentów z rozpoznaniem braku reakcji na kwetiapinę. Leczenie kwetiapiną rozpoczynano od dawki 50 mg na dobę i od 2. dnia zwiększano dawkę do 100 mg na dobę. Dawkę stopniowo zwiększano do docelowej (dawka 400–600 mg na dobę, schizofrenia 400–800 mg na dobę) dodając 100 mg na dobę w 2 lub 3 dawkach.

W badaniach dotyczących manii różnica w średniej zmianie LS (*metoda najmniejszych kwadratów*) w skali YMRS w punktacji ogólnej (*Young Mania Rating Scale*) (aktywne leczenie minus placebo) w porównaniu do wartości wyjściowych wyniosła -5,21 w grupie leczonej kwetiapiną w dawce 400 mg/dobę i -6,56 po dawce 600 mg/dobę. Wskaźnik odpowiedzi (poprawa w skali YMRS  $\geq 50\%$ ) wyniósł 64% w grupie leczonej kwetiapiną w dawce 400 mg/dobę, 58% w grupie, gdzie podawana była dawka 600 mg/dobę i 37% w grupie stosującej placebo.

W badaniu dotyczącym schizofrenii różnica w średniej zmianie LS w skali PANSS w punktacji ogólnej (aktywne leczenie minus placebo) wyniosła -8,16 w grupie leczonej kwetiapiną w dawce 400 mg/dobę i -9,29 w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 800 mg/dobę. Nie wykazano przewagi ani w grupie leczonej dawką 400 mg/dobę, ani 800 mg/dobę w porównaniu z placebo pod względem odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie (odpowiedź zdefiniowana jako  $\geq 30\%$  redukcja w porównaniu z wartościami wyjściowymi w skali PANSS w punktacji ogólnej). Zarówno w badaniach dotyczących manii, jak i schizofrenii, stosowanie większych dawek związane było z mniejszym liczbowo wskaźnikiem odpowiedzi.

Nie są dostępne dane dotyczące postępowania w celu zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

Dodatkowe dane uzyskano z 26-tygodniowego otwartego badania będącego kontynuacją badania klinicznego (n=380 pacjentów) z zastosowaniem kwetiapiny w zmiennych dawkach od 400 do 800 mg na dobę. Stwierdzano zwiększenie ciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży, a zwiększenie apetytu, objawy pozapiramidowe i zwiększone stężenie prolaktyny były obserwowane częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych pacjentów (patrz punkt 4.4 i 4,8).

### **Objawy pozapiramidowe**

W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania produktu leczniczego Quetiapine Lambda w monoterapii u pacjentów w wieku od 13 do 17 lat ze schizofrenią, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 12,9% dla kwetiapiny i 5,3% dla placebo, chociaż częstość poszczególnych objawów (np. akatyzyja, drżenia, zespół pozapiramidowy, hipokinezja, niepokój, nadmierna aktywność ruchowa, sztywność mięśni, dyskinezy) nie przekraczała 4,1% w żadnej z badanych grup. W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym nad zastosowaniem produktu w monoterapii u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) z manią w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 3,6% dla kwetiapiny i 1,1% dla placebo. W długotrwałym, otwartym badaniu nad zastosowaniem kwetiapiny w przebiegu schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych (EPS) wymagających interwencji medycznej wynosiła 10%.

### **Zwiększenie masy ciała**

W krótkotrwałych badaniach klinicznych u pacjentów pediatrycznych (od 10 do 17 lat) 17% pacjentów leczonych kwetiapiną i 2,5% otrzymujących placebo zwiększyło masę ciała o  $\geq 7\%$ . Po uwzględnieniu prawidłowego wzrostu w dłuższym okresie, przyjęto jako miernik klinicznie istotnej zmiany, zwiększenie o przynajmniej 0,5 standardowego odchylenia od wartości początkowych dla BMI. Po 26 tygodniach leczenia kwetiapiną 18,3% pacjentów spełniło to kryterium.

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

W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania produktu w monoterapii u pacjentów pediatrycznych ze schizofrenią łączna częstość przypadków związanych

z samobójstwem wynosiła 1,4% (2/147) dla kwetiapiny i 1,3% (1/75) dla placebo u pacjentów poniżej 18. roku życia. W krótkotrwałym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym nad zastosowaniem produktu w monoterapii u pacjentów pediatrycznych z chorobą afektywną dwubiegunową łączna częstość przypadków związanych z samobójstwem wynosiła 1% (2/193) dla kwetiapiny i 0% (0/90) dla placebo u pacjentów w wieku poniżej 18. roku życia.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana. Maksymalne stężenie kwetiapiny i N-dealkilokwetiapiny w osoczu po zastosowaniu produktu leczniczego Quetiapine Lambda jest osiągnięte po około 6 godzinach ( $T_{max}$ ). Maksymalne stężenie molowe czynnego metabolitu, N-dealkilokwetiapiny, w stanie stacjonarnym wynosi około 35% wartości uzyskiwanych dla kwetiapiny.

Farmakokinetyka kwetiapiny i N-dealkilokwetiapiny jest liniowa i proporcjonalna do dawek aż do dawki 800 mg podawanej raz na dobę. Powierzchnia pola pod krzywą AUC dla produktu leczniczego Quetiapine Lambda podawanego raz na dobę i takiej samej dawki dobowej kwetiapiny fumaranu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu podawanej dwa razy na dobę jest porównywalna, ale maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) jest o 13% mniejsze w stanie stacjonarnym. Porównując Quetiapine Lambda z kwetiapiną w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, pole pod krzywą AUC N-dealkilokwetiapiny jest mniejsze o 18% w przypadku produktu Quetiapine Lambda.

W badaniu oceniającym wpływ pokarmu na biodostępność kwetiapiny stwierdzono, że pokarm bogaty w tłuszcze powodował znacząco statystycznie zwiększenie  $C_{max}$  i AUC produktu leczniczego Quetiapine Lambda (o odpowiednio 50% i 20%). Nie można wykluczyć, że wpływ posiłków wysokotłuszczowych w przypadku tej postaci leku może być większy.

Dla porównania, lekki posiłek nie wywierał znaczącego wpływu na  $C_{max}$  lub AUC kwetiapiny. Zaleca się, aby Quetiapine Lambda przyjmować raz na dobę bez pokarmu.

### Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

### Metabolizm

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

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

Ustalono, że kwetiapina i kilka jej metabolitów (w tym norkwetiapina) są słabymi inhibitorami aktywności ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 *in vitro*. Zahamowanie cytochromu CYP *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.

### Wydalenie

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

wolnej frakcji kwetiapiny i czynnego metabolitu norkwetiapiny w osoczu krwi wynosi <5% ilości wydalanej w moczu.

### **Specjalne grupy pacjentów**

#### **Płeć**

Farmakokinetyka kwetiapiny nie wykazuje różnic u mężczyzn i kobiet.

#### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Średni klirens kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku jest mniejszy o 30 do 50% w porównaniu z obserwowanym u osób dorosłych w wieku od 18 do 65 lat.

#### **Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek**

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

#### **Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby**

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

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

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 i przy stałym dawkowaniu stężenie w osoczu kwetiapiny u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) było na ogół podobne, jak u pacjentów dorosłych, chociaż C<sub>max</sub> u dzieci było w górnej granicy wartości obserwowanej u dorosłych. Wartości AUC i C<sub>max</sub> czynnego metabolitu, norkwetiapiny, były większe, w przybliżeniu odpowiednio o 62% i 49 % u dzieci (10-12 lat) oraz odpowiednio o 28% i 14% u młodzieży (13-17 lat) w porównaniu z pacjentami dorosłymi.

Brak dostępnych informacji na temat stosowania Quetiapine Lambda u dzieci i młodzieży.

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

W przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro* badaniach nie obserwowano genotoksycznego działania kwetiapiny. U zwierząt laboratoryjnych po dawkach mogących mieć znaczenie kliniczne obserwowano zaburzenia, które dotychczas nie zostały potwierdzone w długotrwałych badaniach. U szczurów obserwowano zmianę pigmentacji tarczycy, u małp *Cynomolgus* hipertrofię komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego, zmniejszenie stężenia T3, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby białych i czerwonych krwinek, u psów zmętnienie soczewki i zaćmę (patrz punkt 5.1).

Dane te należy wziąć pod uwagę, rozważając korzyści i ryzyko leczenia dla pacjenta.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń:

Laktoza jednowodna

Hypromeloza

Sodu chlorek

Powidon K30  
Talk  
Magnezu stearynian

Otoczka:

Dla mocy 200 mg:

Opadry 03B52117 yellow:

Hypromeloza 6 cP

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Dla mocy 300 mg

Opadry 03B82929 yellow:

Hypromeloza 6 cP

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Dla mocy 400 mg

Opadry 03B58900 white:

Hypromeloza 6 cP

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

4 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki o przedłużonym działaniu 200 mg, 300 mg i 400 mg pakowane są w blistry PVC/PVDC/Aluminium.

Opakowanie może zawierać: 10, 30, 50, 60 i 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych wymagań.

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

Lambda Therapeutic Limited  
Sage House  
319 Pinner Road  
North Harrow, HA1 4HF  
Middlesex  
Wielka Brytania

**8. NUMER POZWOLENIA 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**