

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Quetiapine Sandoz, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 50 mg kwetiapiny (*Quetiapinum*) w postaci kwetiapiny fumaranu.

Substancje pomocnicze: 140,925 mg laktozy jednowodnej i 5,1 mg sodu w tabletkie.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kolorze brzoskwiowym, z wytłoczeniem „Q50” na jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

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

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Quetiapine Sandoz wskazany jest:

- w leczeniu schizofrenii
- w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego:
  - leczenie umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego
  - leczenie epizodów dużej depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego
  - zapobieganie nawrotom epizodów maniakalnych lub depresyjnych u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, u których uzyskano reakcję na leczenie kwetiapiną.
- leczeniu skojarzonym epizodów dużej depresji u pacjentów z ciężkim zaburzeniem depresyjnym (ang. Major Depressive Disorder, MDD), u których poprawa przy stosowaniu monoterapii przeciwdepresyjnej była niewystarczająca (patrz punkt 5.1). Przed rozpoczęciem leczenia należy uwzględnić profil bezpieczeństwa stosowania produktu Quetiapine Sandoz (patrz punkt 4.4).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Dla każdego wskazania istnieje inny schemat dawkowania, dlatego konieczne należy udzielić pacjentowi jasnych wskazówek dotyczących stosowania dawek właściwych dla jego schorzenia.

#### *Dorośli*

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

Produkt Quetiapine Sandoz należy podawać co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem. Dobowa dawka początkowa kwetiapiny wynosi 300 mg w 1. dniu i 600 mg w 2. dniu. Zalecaną dawką dobową jest 600 mg, jednak w uzasadnionych klinicznie przypadkach można ją zwiększyć do 800 mg na dobę.

Dawkę kwetiapiny należy dostosować w zakresie dawek skutecznych od 400 mg do 800 mg na dobę, w zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji. W podtrzymującym leczeniu schizofrenii dostosowanie dawki nie jest konieczne.

### **Leczenie epizodów dużej depresji związanych z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym**

Produkt Quetiapine Sandoz należy przyjmować przed snem. Całkowita dobową dawką kwetiapiny przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.) i 300 mg (dzień 4.). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie obserwowano dodatkowej korzyści z podawania dawki 600 mg w porównaniu z dawką 300 mg (patrz punkt 5.1). U niektórych pacjentów korzystne może być podawanie dawki 600 mg. Leczenie kwetiapiną w dawkach większych niż 300 mg powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Badania kliniczne wykazały, że w przypadku zaburzeń tolerancji u poszczególnych pacjentów można rozważyć zmniejszenie dawki do minimum 200 mg.

### **Zapobieganie nawrotom u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym**

U pacjentów, u których uzyskano reakcję na leczenie ostrej fazy zaburzenia dwubiegunowego produktem Quetiapine Sandoz, należy kontynuować stosowanie tego produktu leczniczego w tej samej dawce podawanej wieczorem w celu zapobiegania nawrotom epizodów maniакаlnych, mieszanych lub depresyjnych. Dawkę produktu Quetiapine Sandoz można dostosować w zależności od uzyskanej reakcji klinicznej i tolerancji danego pacjenta, w zakresie od 300 do 800 mg na dobę. Istotne, aby w leczeniu podtrzymującym stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

### **Leczenie wspomagające epizodów dużej depresji u pacjentów z ciężkim zaburzeniem depresyjnym**

Produkt Quetiapine Sandoz należy podawać przed snem. Dawka dobową w leczeniu początkowym wynosi 50 mg w dniu 1. i 2. oraz 150 mg w dniach 3. i 4. Działanie przeciwdepresyjne obserwowano w krótkotrwałych badaniach z zastosowaniem leczenia wspomagającego kwetiapiną w dawce dobowej 150 mg i 300 mg z amitryptyliną, bupropionem, cytalopramem, duloksetyną, escitalopramem, fluoksetyną, paroksetyną, sertralina i wenlafaksyną (patrz punkt 5.1) oraz w krótkotrwałych badaniach monoterapii kwetiapiną w dawce 50 mg/dobę. Stosowanie większych dawek wiąże się ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych, dlatego lekarz prowadzący powinien się upewnić, że w leczeniu stosowana jest najmniejsza skuteczna dawka (zaczynając od 50 mg/dobę). Decyzja o konieczności zwiększenia dawki ze 150 mg do 300 mg na dobę powinna wynikać z indywidualnej oceny stanu pacjenta.

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

W celu ułatwienia dawkowania, pacjentów otrzymujących w dawkach podzielonych produkt kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu można przestawić na leczenie produktem Quetiapine Sandoz w równoważnej dawce dobowej podawanej raz na dobę. Może być konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania.

### **Osoby w podeszłym wieku**

Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne, produkt Quetiapine Sandoz należy stosować ostrożnie u osób w podeszłym wieku, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia. Może być konieczne wolniejsze zwiększanie dawki niż u młodszych pacjentów oraz wybór mniejszej dobowej dawki terapeutycznej. U osób w podeszłym wieku średni klirens osoczowy kwetiapiny był o 30% do 50% mniejszy niż u młodszych pacjentów. Leczenie osób w podeszłym wieku należy rozpocząć od dawki 50 mg/dobę. Dawkę tę można zwiększać o 50 mg/dobę aż do uzyskania dawki skutecznej, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia.

U osób w podeszłym wieku z epizodami dużej depresji w przebiegu ciężkiego zaburzenia depresyjnego leczenie należy rozpocząć od dawki 50 mg/dobę podawanej w dniach 1-3, następnie zwiększyć ją do 100 mg/dobę w dniu 4. i do 150 mg/dobę w dniu 8. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, zaczynając od 50 mg/dobę. Jeśli na podstawie indywidualnej oceny stanu pacjenta konieczne jest zwiększenie dawki do 300 mg/dobę, nie powinno to nastąpić przed 22. dniem leczenia.

Nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwetiapiny u pacjentów w wieku powyżej 65 lat z epizodami depresyjnymi w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego.

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

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne.

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

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, dlatego produkt Quetiapine Sandoz należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami czynności wątroby, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpoczynać od dawki 50 mg/dobę. W zależności od indywidualnej reakcji klinicznej i tolerancji dawkę można zwiększać codziennie o 50 mg/dobę aż do uzyskania dawki skutecznej.

#### **Dzieci i młodzież**

Nie zaleca się stosowania produktu Quetiapine Sandoz u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych, które uzasadniałyby jego stosowanie w tej grupie wiekowej. Dostępne dane z kontrolowanych placebo badań klinicznych przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Nie wszystkie schematy dawkowania można zastosować podając ten produkt leczniczy. Do tego celu dostępne są inne zarejestrowane produkty lecznicze zawierające kwetiapinę.

#### Sposób podawania

Produkt Quetiapine Sandoz należy podawać raz na dobę, bez jedzenia. Tabletki należy połykać w całości, bez dzielenia, żucia lub rozkruszania.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

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

Ponieważ stosowanie produktu Quetiapine Sandoz ma kilka wskazań, profil bezpieczeństwa należy oceniać w odniesieniu do indywidualnego rozpoznania i podawanej dawki.

Nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego leczenia skojarzonego u pacjentów z ciężkim zaburzeniem depresyjnym, chociaż badano skuteczność i bezpieczeństwo długotrwałej monoterapii u dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1).

#### **Dzieci i młodzież**

Nie zaleca się stosowania kwetiapiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych, które uzasadniałyby jej stosowanie w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne wykazały, że poza znanym profilem bezpieczeństwa określonym dla dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane występowały u dzieci i młodzieży częściej (zwiększony apetyt, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa i omdlenie) lub mogły mieć dla nich inne następstwa (objawy pozapiramidowe i drażliwość), zaś jednego działania (zwiększone ciśnienie tętnicze krwi) nie notowano wcześniej w badaniach u pacjentów dorosłych. U dzieci i młodzieży obserwowano również zmiany w testach czynności tarczycy.

Ponadto nie oceniano dłużej niż przez 26 tygodni bezpieczeństwa długotrwałego wpływu leczenia kwetiapiną na wzrastanie i dojrzewanie. Nie są znane długotrwałe skutki leczenia w odniesieniu do rozwoju poznawczego i behawioralnego.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży stosowanie kwetiapiny wiązało się ze zwiększoną częstością objawów pozapiramidowych (ang. extrapyramidal symptoms – EPS) w porównaniu z otrzymującymi placebo pacjentami ze schizofrenią, epizodami maniakalnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej i depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

### **Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby**

Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa (zdarzeń samobójczych). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Ponadto lekarz powinien rozważyć potencjalne ryzyko zdarzeń związanych z samobójstwem po nagłym przerwaniu leczenia kwetiapiną ze względu na znane czynniki ryzyka związane z leczoną chorobą.

Inne choroby psychiczne, w których stosuje się kwetiapinę, również mogą się wiązać ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń związanych z samobójstwem. Ponadto choroby te mogą współwystępować z epizodami dużej depresji. Dlatego podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy zachować te same środki ostrożności, co podczas leczenia epizodów dużej depresji.

Wiadomo, że pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub u których występowały nasilone myśli samobójcze przed rozpoczęciem leczenia są obarczeni większym ryzykiem myśli lub prób samobójczych. Należy uważnie monitorować ich stan w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone w porównaniu z placebo ryzyko zachowań samobójczych związanych z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych u osób w wieku poniżej 25 lat.

Należy uważnie nadzorować pacjentów w trakcie leczenia, a zwłaszcza na wczesnym etapie terapii i po zmianach dawki. 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 pacjentów z epizodami dużej depresji w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z samobójstwem obserwowano u młodych dorosłych pacjentów (w wieku poniżej 25 lat) leczonych kwetiapiną niż u osób otrzymujących placebo (odpowiednio 3,0% vs. 0%). W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z ciężkim zaburzeniem depresyjnym częstość zdarzeń związanych z samobójstwem u młodych dorosłych pacjentów (w wieku poniżej 25 lat) wynosiła 2,1% (3/144) dla kwetiapiny i 1,3% (1/75) dla placebo.

### **Ryzyko metaboliczne**

Ze względu na obserwowane w badaniach klinicznych ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmiany masy ciała, stężenia glukozy (patrz „Hiperglikemia”) i lipidów we krwi, parametry metaboliczne należy określić na początku leczenia i kontrolować ich zmiany w trakcie terapii. W razie stwierdzenia ich pogorszenia, należy postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną (patrz także punkt 4.8).

### **Objawy pozapiramidowe**

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów stosowanie kwetiapiny

wiązało się ze zwiększoną częstością objawów pozapiramidowych u pacjentów leczonych z powodu epizodów dużej depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego i MDD w porównaniu z placebo (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Stosowanie kwetiapiny wiązało się z rozwojem akatyzy, którą charakteryzuje subiektywnie nieprzyjemne lub niepokojące uczucie pobudzenia psychomotorycznego oraz konieczność poruszania się, często z niemożnością spokojnego siedzenia lub stania. Prawdopodobieństwo wystąpienia takiego objawu jest największe w okresie pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpią takie objawy, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

### **Dyskinezy późne**

Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy dyskinez późnych, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie kwetiapiny. Po przerwaniu leczenia objawy dyskinez późnych mogą się nasilić lub rozwinąć (patrz punkt 4.8).

### **Senność i zawroty głowy**

Leczenie kwetiapiną wiązało się z występowaniem senności i pokrewnych objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z depresją w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego i ciężkiego zaburzenia depresyjnego senność o nasileniu głównie lekkim do umiarkowanego występowała zazwyczaj w ciągu pierwszych 3 dni leczenia.

U pacjentów, u których występuje senność o dużym nasileniu, może być konieczny częstszy kontakt z lekarzem przez minimum 2 tygodnie od pojawienia się senności lub do czasu jej ustąpienia, a także może być konieczne rozważenie przerwania leczenia.

### **Niedociśnienie ortostatyczne**

Leczenie kwetiapiną wiązało się z wystąpieniem niedociśnienia ortostatycznego z zawrotami głowy (patrz punkt 4.8), które, tak jak senność, pojawiają się zwykle w początkowym okresie zwiększania dawki. Mogą zwiększyć częstość przypadkowych urazów (upadki), zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Dlatego pacjentom należy zalecić ostrożność do czasu poznania reakcji organizmu na możliwe działania leku.

Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznanymi chorobami sercowo-naczyniowymi, chorobami naczyniowymi mózgu lub innymi stanami sprzyjającymi niedociśnieniu tętniczemu. W razie wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wolniejsze, stopniowe jej zwiększanie, zwłaszcza u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową.

### **Napady drgawkowe**

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie stwierdzono różnicy w częstości napadów drgawkowych u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Nie są dostępne dane dotyczące częstości takich napadów u pacjentów z zaburzeniami drgawkowymi w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zaleca się ostrożność podczas leczenia pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

### **Złośliwy zespół neuroleptyczny**

Złośliwy zespół neuroleptyczny wiąże się ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym kwetiapiny (patrz punkt 4.8). Do objawów klinicznych tego zespołu należy hipertermia, zmiany stanu psychicznego, sztywność mięśni, chwiejność układu autonomicznego i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W takim przypadku należy przerwać stosowanie kwetiapiny i zastosować odpowiednie leczenie.

### **Ciężka neutropenia i agranulocytoza**

W badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny opisywano ciężką neutropenię (liczba neutrofilów  $<0,5 \times 10^9/l$ ). W większości przypadków ciężka neutropenia występowała w ciągu kilku miesięcy od rozpoczęcia leczenia kwetiapiną. Nie stwierdzono wyraźnej zależności od dawki leku. Niektóre przypadki w okresie po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu zakończyły się zgonem.

Możliwymi czynnikami ryzyka neutropenii są: wcześniejsza mała liczba białych krwinek oraz poplekowa neutropenia w wywiadzie. Jednak odnotowano przypadki u pacjentów bez czynników ryzyka. U pacjentów, u których liczba neutrofilów wynosi  $<1,0 \times 10^9/l$ , stosowanie kwetiapiny należy przerwać. Pacjentów tych należy obserwować, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażenia, a także należy kontrolować liczbę neutrofilów (aż przekroczy ona wartość  $1,5 \times 10^9/l$ ), patrz punkt 5.1.

Możliwość neutropenii należy brać pod uwagę u pacjentów, u których pojawiło się zakażenie lub gorączka, zwłaszcza jeśli nie stwierdza się u nich jawnego czynnika (czynników) predysponującego. Należy wówczas postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną.

Pacjentom należy zalecić natychmiastowe zgłaszanie objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych wskazujących na agranulocytozę lub zakażenie (tj. gorączka, osłabienie, letarg lub ból gardła), występujących w dowolnym czasie trwania leczenia kwetiapiną. U tych pacjentów należy niezwłocznie oznaczyć liczbę krwinek białych i bezwzględną liczbę neutrofilów, zwłaszcza jeśli nie stwierdza się u nich czynników sprzyjających opisanym zaburzeniom.

### **Interakcje**

Patrz także punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i silnych leków indukujących enzymy wątrobowe, takich jak karbamazepina lub fenytoina, znacznie zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu. Może to mieć wpływ na skuteczność leczenia kwetiapiną. Pacjenci otrzymujący leki pobudzające aktywność enzymów wątrobowych mogą być leczeni kwetiapiną tylko wtedy, gdy lekarz uzna, że potencjalne korzyści wynikające z zastosowania kwetiapiny przewyższają ryzyko związane z odstawieniem induktorów enzymów wątrobowych. Ważne jest, aby wszelkie zmiany w stosowaniu leków pobudzających enzymy wątrobowe następowały stopniowo. W razie konieczności lek można zastąpić innym, który nie ma właściwości induktora enzymatycznego (np. walproinianem sodu).

### **Masa ciała**

U pacjentów leczonych kwetiapiną notowano zwiększenie masy ciała. Masę ciała pacjenta należy kontrolować i, jeśli jest to uzasadnione klinicznie, zastosować odpowiednie postępowanie, zgodnie z wytycznymi dla leków przeciwpsychotycznych (patrz punkty 4.8 i 5.1).

### **Hiperglikemia**

Rzadko opisywano przypadki hiperglikemii i (lub) rozwoju bądź zaostrzenia cukrzycy, sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką, również zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Czasami poprzedzało je zwiększenie masy ciała, które może być czynnikiem sprzyjającym. Wskazane jest odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego, zgodnie z wytycznymi dla leków przeciwpsychotycznych. Pacjentów otrzymujących leki przeciwpsychotyczne, w tym kwetiapinę, należy obserwować, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe hiperglikemii (tj. polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a u pacjentów z cukrzycą lub czynnikami ryzyka cukrzycy należy systematycznie kontrolować pogorszenie kontroli glikemii. Należy również regularnie kontrolować masę ciała pacjentów.

### **Lipidy**

W badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny obserwowano zwiększenie stężenia triglicerydów, cholesterolu LDL i cholesterolu całkowitego oraz zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL (patrz punkt 4.8). Jeśli to wskazane, należy wdrożyć odpowiednie postępowanie, zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną.

### **Wydłużenie odstępu QT**

Kwetiapina podawana w badaniach klinicznych oraz stosowana zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie powodowała trwałego wydłużenia całkowitego odstępu QT. Po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano wydłużenie odstępu QT po zastosowaniu kwetiapiny w dawkach leczniczych (patrz punkt 4.8) i po jej przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność przepisując kwetiapinę pacjentom

z chorobą sercowo-naczyniową lub z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Ostrożność jest również wskazana, jeśli kwetiapina jest przepisywana albo razem z lekami o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT, albo z innymi lekami przeciwpsychotycznymi, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem serca, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

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

Rozwój kardiomiopatii i zapalenia mięśnia sercowego notowano w trakcie badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu, ale nie ustalono związku przyczynowego z jej stosowaniem. U pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii lub zapalenia mięśnia sercowego należy zweryfikować zasadność leczenia kwetiapiną.

### **Reakcje z odstawienia**

Po nagłym przerwaniu stosowania kwetiapiny opisywano ostre objawy z odstawienia, takie jak bezsenność, nudności, ból głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Wskazane jest stopniowe odstawianie produktu leczniczego przez co najmniej 1 do 2 tygodni (patrz punkt 4.8).

### **Osoby w podeszłym wieku z psychozą w przebiegu otępienia**

Kwetiapina nie jest zatwierdzona do leczenia psychozy w przebiegu otępienia.

W randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z otępieniem, leczonych niektórymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z krążeniem mózgowym. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększenia ryzyka w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych lub innych grup pacjentów. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

W metaanalizie dotyczącej atypowych leków przeciwpsychotycznych stwierdzono, że u osób w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem ryzyko zgonu jest większe niż w grupie otrzymującej placebo. Jednak w dwóch 10-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo z zastosowaniem kwetiapiny, przeprowadzonych w tej samej populacji pacjentów (n=710; średnia wieku 83 lata; przedział: 56-99 lat), częstość zgonów w grupie pacjentów leczonych kwetiapiną wynosiła 5,5% w porównaniu z 3,2% w grupie otrzymującej placebo. Pacjenci biorący udział w tych badaniach umierali z różnych przyczyn, zgodnie z przewidywaniami dla tej populacji. Przytoczone dane nie dowodzą związku przyczynowego między leczeniem kwetiapiną i zgonami wśród osób w podeszłym wieku z otępieniem.

### **Dysfagia**

Podczas stosowania kwetiapiny notowano występowanie dysfagii (patrz punkt 4.8). Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem zachłystowego zapalenia płuc.

### **Zaparcie i niedrożność jelit**

Zaparcie stanowi czynnik ryzyka dla niedrożności jelita. Oba zaburzenia notowano podczas stosowania kwetiapiny (patrz punkt 4.8). W doniesieniach znalazły się przypadki zakończone zgonem u pacjentów z dużym ryzykiem niedrożności jelit, w tym otrzymujących jednocześnie wiele leków zmniejszających motorykę jelit i (lub) którzy mogli nie zgłaszać objawów zaparcia. U pacjentów z niedrożnością jelit (również niemechaniczną – ileus) należy wdrożyć odpowiednie, pilne postępowanie i uważnie kontrolować ich stan.

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

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych notowano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Ponieważ u pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne często występują nabyte czynniki ryzyka ŻChZZ, wszystkie możliwe czynniki ryzyka ŻChZZ należy zidentyfikować przed i podczas leczenia kwetiapiną oraz podjąć odpowiednie działania zapobiegawcze.

### **Zapalenie trzustki**

Zapalenie trzustki notowano w badaniach klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu kwetiapiny do

obrotu. Wśród doniesień postmarketingowych (choć nie wszystkie przypadki były obciążone czynnikami ryzyka) u wielu pacjentów stwierdzano czynniki o znanym związku z zapaleniem trzustki, takie jak zwiększone stężenie triglicerydów (patrz punkt 4.4), kamienie żółciowe i spożywanie alkoholu.

### **Dodatkowe informacje**

Dane dotyczące stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z diwalproeksem lub litem w umiarkowanych do ciężkich ostrych epizodach maniakalnych są ograniczone, jednak leczenie skojarzone było dobrze tolerowane (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dane te wykazały działanie addycyjne w trzecim tygodniu leczenia.

### **Laktoza**

Produkt Quetiapine Sandoz zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

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

Biorąc pod uwagę zasadnicze działanie kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność stosując kwetiapinę jednocześnie z innymi lekami o działaniu ośrodkowym oraz z alkoholem.

Za metabolizm kwetiapiny odpowiedzialny jest głównie izoenzym CYP3A4 układu cytochromu P450. W badaniu interakcji z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne podawanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem (inhibitorem CYP3A4) powodowało zwiększenie wartości AUC kwetiapiny o 5 do 8 razy. Ze względu na to jednoczesne stosowanie kwetiapiny z inhibitorami CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się również picia soku grejpfrutowego podczas leczenia kwetiapiną.

W badaniu z zastosowaniem dawek wielokrotnych, oceniającym farmakokinetykę kwetiapiny podawanej przed leczeniem i w trakcie leczenia karbamazepiną (znanym induktorem enzymów wątrobowych) u pacjentów stosowano dawkowanie wielokrotne i stwierdzono, że jednoczesne podawanie karbamazepiny znacząco zwiększa klirens kwetiapiny. Zwiększenie klirensu zmniejszyło średnio o 13% układową ekspozycję na kwetiapinę (mierzoną jako AUC) w stosunku do wartości uzyskiwanej podczas stosowania samej kwetiapiny (choć u niektórych pacjentów obserwowano większą skuteczność). Na skutek tej interakcji możliwe jest uzyskiwanie mniejszego stężenia leku w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną. Jednoczesne podawanie kwetiapiny z fenytoiną (innym induktorem enzymów mikrosomalnych) zwiększało klirens kwetiapiny o około 450%. Pacjenci otrzymujący leki pobudzające aktywność enzymów wątrobowych mogą rozpocząć leczenie kwetiapiną tylko wtedy, gdy lekarz uzna, że korzyści z zastosowania kwetiapiny przewyższają ryzyko związane z odstawieniem leków indukujących enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby wszelkie zmiany w leczeniu lekami pobudzającymi enzymy wątrobowe były dokonywane stopniowo. W razie konieczności lek należy zastąpić innym, który nie ma właściwości induktora enzymatycznego (np. walproinianem sodu), patrz także punkt 4.4.

Jednoczesne podanie leków przeciwdepresyjnych: imipraminy (znanego inhibitora CYP2D6) ani fluoksetyny (znanego inhibitora CYP3A4 i CYP2D6) nie zmieniało znacząco farmakokinetyki kwetiapiny.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmieniała się znacząco po jednoczesnym podaniu leków przeciwpsychotycznych: rysperydonu lub haloperydolu. Jednoczesne podawanie kwetiapiny i tiorydazyny zwiększało klirens kwetiapiny o około 70%.

Farmakokinetyki kwetiapiny nie zmieniało jednoczesne podanie cymetydyny.

Nie stwierdzono zmian farmakokinetyki litu stosowanego równocześnie z kwetiapiną.

Trwające 6 tygodni randomizowane badanie porównujące lit i kwetiapinę w postaci o przedłużonym



uwalnianiu z placebo i kwetiapiną w postaci o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych pacjentów z ostrą manią wykazało, że objawy pozapiramidowe (zwłaszcza drżenie), senność i zwiększenie masy ciała występuje częściej w grupie otrzymującej kwetiapinę i lit niż w grupie otrzymującej kwetiapinę i placebo (patrz punkt 5.1).

Farmakokinetyka walproinianu sodu i kwetiapiny nie zmieniała się w sposób istotny klinicznie podczas jednoczesnego stosowania obu leków. W retrospektywnym badaniu u dzieci i młodzieży otrzymującej walproinian, kwetiapinę lub oba leki stwierdzono większą częstość leukopenii i neutropenii u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone niż w grupach, u których stosowano monoterapię.

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji z lekami zwykle stosowanymi w chorobach układu krążenia.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z produktami leczniczymi, które mogą zaburzać równowagę elektrolitową lub wydłużać odstęp QTc.

Istnieją doniesienia o fałszywie dodatnich wynikach oznaczeń metadonu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych metodami immunoenzymatycznymi u pacjentów otrzymujących kwetiapinę. Zaleca się potwierdzenie budzących wątpliwość wyników odpowiednią metodą chromatograficzną.

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

##### Ciąża

###### *Pierwszy trymestr*

Umiarkowana ilość opublikowanych danych dotyczących kobiet w ciąży otrzymujących kwetiapinę (tzn. od 300 do 1000 przypadków), również pojedyncze zgłoszenia i niektóre badania obserwacyjne, nie wskazują na zwiększenie ryzyka wad wrodzonych spowodowanych leczeniem. Jednak wszystkie dostępne dane nie stanowią podstawy do sformułowania ostatecznego wniosku. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Dlatego kwetiapinę należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko.

###### *Trzeci trymestr*

U noworodków matek stosujących leki przeciwpsychotyczne (w tym kwetiapinę) w trzecim trymestrze ciąży istnieje ryzyko działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) odstawienia, o różnym nasileniu i czasie trwania po urodzeniu. Opisywano pobudzenie, zwiększenie lub zmniejszenie napięcia mięśniowego, drżenie, senność, niewydolność oddechową lub zaburzenia karmienia. Dlatego stan noworodków należy uważnie kontrolować.

##### Karmienie piersią

Bardzo ograniczone dane z opublikowanych doniesień okazały się niejednoznaczne w odniesieniu do przenikania kwetiapiny stosowanej w dawkach leczniczych do mleka kobiecego. Ze względu na brak solidnych danych należy podjąć decyzję, czy pacjentka powinna kontynuować karmienie piersią, czy przerwać leczenie kwetiapiną, przy uwzględnieniu korzyści z karmienia dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

##### Płodność

Nie oceniano wpływu kwetiapiny na płodność u ludzi. U szczurów obserwowano działania wynikające ze zwiększonego stężenia prolaktyny, chociaż nie można ich odnieść bezpośrednio do ludzi (patrz punkt 5.3).

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

Kwetiapina ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na zasadnicze działanie na ośrodkowy układ nerwowy, kwetiapina może powodować senność i zawroty głowy, zaburzając w ten sposób czynności wymagające skupienia uwagi. Dlatego pacjentów należy ostrzec, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn do

czasu ustalenia indywidualnej reakcji na kwetiapinę.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej ( $\geq 1/10$ ) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem kwetiapiny są senność, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, ból głowy, objawy odstawienia (przerwania), zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie cholesterolu LDL), zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i objawy pozapiramidowe.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstości działań niepożądanych podczas leczenia kwetiapiną przedstawiono w poniższej tabeli (tabela 1) zgodnie z zaleceniami grupy roboczej Rady Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych z 1995 roku (ang. Council for International Organizations of Medical Sciences [CIOMS III Working Group 1995]).

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

Częstości działań niepożądanych uszeregowano 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 $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Zmniejszone stężenie hemoglobiny <sup>22</sup>
<i>Często:</i>	Leukopenia <sup>1, 28</sup> , zmniejszona liczba neutrofilów, zwiększona liczba eozynofiliów <sup>27</sup>
<i>Niezbyt często:</i>	Małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszona liczba płytek krwi <sup>13</sup>
<i>Rzadko:</i>	Agranulocytoza <sup>26</sup>
<i>Częstość nieznana:</i>	Neutropenia <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
<i>Niezbyt często:</i>	Nadwrażliwość (w tym skórne reakcje uczuleniowe)
<i>Bardzo rzadko:</i>	Reakcja anafilaktyczna <sup>5</sup>
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
<i>Często:</i>	Hiperprolaktynemia <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>
<i>Niezbyt często:</i>	Zmniejszenie stężenia wolnej T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , niedoczynność tarczycy <sup>21</sup>
<i>Bardzo rzadko:</i>	Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy <sup>10, 30</sup> , zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie cholesterolu LDL) <sup>11, 30</sup> , zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL <sup>17, 30</sup> , zwiększenie masy ciała <sup>8, 30</sup>
<i>Często:</i>	Zwiększone łaknienie, zwiększone stężenie glukozy do wartości hiperglikemicznych <sup>6, 30</sup>
<i>Niezbyt często:</i>	Hiponatremia <sup>19</sup> , cukrzyca <sup>1, 5</sup>
<i>Rzadko:</i>	Zespół metaboliczny <sup>29</sup>
<i>Bardzo rzadko:</i>	Zaostrzenie istniejącej cukrzycy
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
<i>Często:</i>	Nieprawidłowe sny i koszmary senne, myśli i zachowania samobójcze <sup>20</sup>
<i>Rzadko:</i>	Lunatykowanie i pokrewne reakcje, tj. mówienie przez sen i zespół jedzenia nocnego
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Zawroty głowy <sup>4, 16</sup> senność <sup>2, 16</sup> , ból głowy, objawy pozapiramidowe <sup>1, 21</sup>
<i>Często:</i>	Dyzartria
<i>Niezbyt często:</i>	Napady drgawek <sup>1</sup> , zespół niespokojnych nóg, późne dyskinezy <sup>1, 5</sup> , omdlenia <sup>4, 16</sup>

<b>Zaburzenia serca</b>	
Często:	Tachykardia <sup>4</sup> , kołatanie serca <sup>23</sup>
Niezbyt często:	Wydłużenie odstępu QT <sup>1, 12, 18</sup> , bradykardia <sup>32</sup>
<b>Zaburzenia oka</b>	
Często:	Zaburzenia widzenia
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często:	Niedociśnienie ortostatyczne <sup>4, 16</sup>
Rzadko:	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Często:	Duszność <sup>23</sup>
Niezbyt często:	Zapalenie błony śluzowej nosa
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często:	Suchość błony śluzowej jamy ustnej
Często:	Zaparcie, niestrawność, wymioty <sup>25</sup>
Niezbyt często:	Zaburzenia przełykania <sup>7</sup>
Rzadko:	Zapalenie trzustki <sup>1</sup> , niedrożność jelit/ileus
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Często:	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) <sup>3</sup> , zwiększenie aktywności gamma-GT <sup>3</sup>
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) <sup>3</sup>
Rzadko:	Żółtaczka <sup>5</sup> , zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo rzadko:	Obrzęk naczynioruchowy <sup>5</sup> , zespół Stevensa-Johnsona <sup>5</sup>
Częstość nieznana:	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Bardzo rzadko:	Rabdomioliza
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Niezbyt często:	Zatrzymanie moczu
<b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b>	
Częstość nieznana:	Zespół odstawienia leku u noworodka <sup>31</sup>
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Niezbyt często:	Zaburzenia funkcji seksualnych
Rzadko:	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia miesiączkowania
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często:	Objawy odstawienia <sup>1, 9</sup>
Często:	Niewielkie osłabienie, obrzęki obwodowe, drażliwość, gorączka
Rzadko:	Złośliwy zespół neuroleptyczny <sup>1</sup> , hipotermia
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Rzadko:	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi <sup>14</sup>

- (1) Patrz punkt 4.4.
- (2) Może występować senność (najczęściej podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia), ustępująca na ogół w trakcie dalszego stosowania kwetiapiny.
- (3) U niektórych pacjentów otrzymujących kwetiapinę obserwowano bezobjawowe zwiększenie (od wartości prawidłowych do >3 x górnej granicy normy [GG] w dowolnym czasie) aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) lub gamma-GT w surowicy. Zmiany te zwykle ustępowały podczas dalszego leczenia kwetiapiną.
- (4) Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne o właściwościach alfa-1-adrenolitycznych, kwetiapina może często wywoływać niedociśnienie ortostatyczne z zawrotami głowy, tachykardią oraz (u niektórych pacjentów) omdleniem, zwłaszcza w początkowym okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).
- (5) Częstość tych działań niepożądanych obliczono wyłącznie na podstawie danych z okresu po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu i dotyczących leku w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.
- (6) Stężenie glukozy w co najmniej jednym pomiarze na czczo  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) lub nie na

- czczo  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l).
- (7) Zwiększenie stopnia dysfagii po podaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo obserwowano jedynie w badaniach klinicznych dotyczących depresji związanej z zaburzeniem afektywnym dwubiegowym.
  - (8) Na podstawie zwiększenia masy ciała o ponad 7% w stosunku do wartości wyjściowych. Działanie to występuje głównie w pierwszych tygodniach leczenia u dorosłych.
  - (9) W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących monoterapii kwetiapiną najczęściej obserwowanymi objawami odstawienia były: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość tych reakcji zmniejszała się znacząco po tygodniu od zaprzestania stosowania leku.
  - (10) Stężenie triglicerydów w co najmniej jednym pomiarze  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat lub  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) u pacjentów w wieku  $< 18$  lat.
  - (11) Stężenie cholesterolu w co najmniej jednym pomiarze  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) u pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat lub  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) u pacjentów w wieku  $< 18$  lat. Bardzo często obserwowano zwiększenie stężenia cholesterolu LDL o  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l). Średnia zmiana wynosiła  $41,7$  mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).
  - (12) Patrz poniższy tekst.
  - (13) Liczba płytek krwi w co najmniej jednym oznaczeniu  $\leq 100 \times 10^9/l$ .
  - (14) Na podstawie badania klinicznego stwierdzono, że działanie niepożądane w postaci zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej we krwi nie miało związku ze złośliwym zespołem neuroleptycznym.
  - (15) Stężenie protaktyny oznaczane w dowolnym czasie (u pacjentów w wieku  $> 18$  lat):  $> 20$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 869,56$  pmol/l) u mężczyzn i  $> 30$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 1304,34$  pmol/l) u kobiet.
  - (16) Może prowadzić do upadków.
  - (17) Stężenie cholesterolu HDL  $< 40$  mg/dl ( $1,025$  mmol/l) u mężczyzn i  $< 50$  mg/dl ( $1,282$  mmol/l) u kobiet w dowolnym czasie.
  - (18) Częstość obserwowana u pacjentów, u których nastąpiło wydłużenie odstępu QTc z  $< 450$  msek do  $\geq 450$  msek z przyrostem co najmniej 30 msek. W kontrolowanych placebo badaniach kwetiapiny średnia zmiana i częstość u pacjentów, u których odstęp ten wydłużył się do znaczącej klinicznie wartości, są podobne w grupie otrzymującej kwetiapinę i grupie placebo.
  - (19) Co najmniej jednokrotne zmniejszenie stężenia z  $> 132$  mmol/l do  $\leq 132$  mmol/l.
  - (20) Podczas leczenia kwetiapiną lub wkrótce po zakończeniu terapii notowano przypadki myśli i zachowań samobójczych (patrz punkty 4.4 i 5.1).
  - (21) Patrz punkt 5.1
  - (22) Zmniejszenie stężenia hemoglobiny w co najmniej jednym pomiarze do  $\leq 13$  g/dl ( $8,07$  mmol/l) u mężczyzn i do  $\leq 12$  g/dl ( $7,45$  mmol/l) u kobiet wystąpiło u 11% pacjentów we wszystkich badaniach, w tym w otwartej fazie badań rozszerzonych. Średnie maksymalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny u tych pacjentów wyniosło w dowolnym czasie  $-1,50$  g/dl.
  - (23) Takie zgłoszenia występowały często w przypadku tachykardii, zawrotów głowy, niedociśnienia ortostatycznego, podstawowej choroby serca i (lub) dróg oddechowych.
  - (24) Na podstawie zmiany od normalnych wartości początkowych do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym czasie od rozpoczęcia leczenia we wszystkich badaniach. Zmiana w dowolnym czasie stężenia całkowitej  $T_4$ , wolnej  $T_4$ , całkowitej  $T_3$  i wolnej  $T_3$  określona została jako  $< 0,8$  x dolna granica normy (LLN) w pmol/l, zaś zmiana stężenia TSH wynosi  $> 5$  mIU/l.
  - (25) Na podstawie zwiększonej częstości wymiotów u osób w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat).
  - (26) Na podstawie zmniejszenia liczby neutrofilów z wartości wyjściowych  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  do  $< 0,5 \times 10^9/l$  w dowolnym czasie w trakcie leczenia i pacjentów z ciężką neutropenią ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) i zakażeniem w trakcie wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny (patrz punkt 4.4)..
  - (27) Na podstawie zmiany od normalnych wartości początkowych do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym czasie od rozpoczęcia leczenia we wszystkich badaniach. Zmiany liczby eozynofiliów określono jako  $> 1 \times 10^9$  komórek/l w dowolnym czasie.
  - (28) Na podstawie zmiany od normalnych wartości początkowych do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym czasie od rozpoczęcia leczenia we wszystkich badaniach. Zmiany liczby krwinek białych określono jako  $\leq 3 \times 10^9$  komórek/l w dowolnym czasie.
  - (29) Na podstawie zgłoszeń działań niepożądanych w postaci zespołu metabolicznego we wszystkich

- badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny.
- (30) W trakcie badań klinicznych obserwowano u niektórych pacjentów pogorszenie więcej niż jednego z czynników metabolicznych masy ciała, glukozy we krwi i lipidów (patrz punkt 4.4).
- (31) Patrz punkt 4.6.
- (32) Może wystąpić podczas lub wkrótce po rozpoczęciu leczenia i przebiegać z niedociśnieniem i (lub) omdleniem. Częstość określono na podstawie zgłoszeń bradykardii i związanych z nią działań w trakcie wszystkich badań klinicznych dotyczących kwetiapiny.

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych notowano przypadki wydłużenia odstępu QT, komorowych zaburzeń rytmu serca, nagłego zgonu z niewyjaśnionej przyczyny, zatrzymania czynności serca i zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*. Uznano je za działania niepożądane charakterystyczne dla tej grupy leków.

### Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży należy rozważyć te same działania niepożądane, co wymienione wyżej dla dorosłych pacjentów. W poniższej tabeli (tabela 2) podsumowano działania niepożądane, które wstępują częściej u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) niż u dorosłych pacjentów lub te działania niepożądane, których nie stwierdzono u dorosłych.

**Tabela 2: Działania niepożądane u dzieci i młodzieży obserwowane podczas leczenia kwetiapiną i występujące częściej niż u dorosłych lub nienotowane u dorosłych.**

Częstości działań niepożądanych uszeregowano 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 $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).	
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Zwiększenie stężenia prolaktyny <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Zwiększone łaknienie
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Objawy pozapiramidowe <sup>3,4</sup>
<i>Często:</i>	Omdlenie
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
<i>Często:</i>	Zwiększenie ciśnienia tętniczego <sup>2</sup>
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
<i>Często:</i>	Zapalenie błony śluzowej nosa
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Wymioty
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
<i>Często:</i>	Drażliwość <sup>3</sup>

- (1) Stężenie prolaktyny w dowolnym czasie (u pacjentów  $< 18$  lat):  $> 20$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 869,56$   $\text{pmol/l}$ ) u chłopców;  $> 26$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 1130,428$   $\text{pmol/l}$ ) u dziewcząt. U mniej niż 1% pacjentów stężenie prolaktyny zwiększyło się do wartości  $> 100$   $\mu\text{g/l}$ .
- (2) Na podstawie wzrostów powyżej istotnych klinicznie wartości progowych (dostosowanych do kryteriów Narodowego Instytutu Zdrowia) lub zwiększenia  $> 20$  mm Hg dla ciśnienia skurczowego lub  $> 10$  mm Hg dla ciśnienia rozkurczowego w dowolnym czasie w trakcie dwóch krótkotrwałych (3 do 6 tygodni) badań kontrolowanych placebo u dzieci i młodzieży.
- (3) Uwaga: Częstość jest zgodna z obserwowaną u dorosłych, ale u dzieci i młodzieży może być związana z innymi następstwami klinicznymi 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

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### **Objawy**

Na ogół opisywane objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania wynikały z nasilenia znanych działań farmakologicznych substancji czynnej, takich jak senność i uspokojenie, tachykardia i niedociśnienie tętnicze. Przedawkowanie może prowadzić do wydłużenia odstępu QT, napadów drgawkowych, padaczki, rabdomiolizy, depresji oddechowej, zatrzymania moczu, splątania, majaczenia i (lub) pobudzenia, śpiączki i zgonu.

Ryzyko działań związanych z przedawkowaniem kwetiapiny może być zwiększone u pacjentów z ciężkimi chorobami sercowo-naczyniowymi (patrz punkt 4.4 „Niedociśnienie ortostatyczne”).

##### **Postępowanie w przypadku przedawkowania**

Nie ma swoistej odtrutki na kwetiapinę. W razie ciężkich objawów należy rozważyć możliwość zatrucia wieloma lekami. Zaleca się leczenie na oddziale intensywnej opieki medycznej, w tym zapewnienie i utrzymanie drożności dróg oddechowych, zapewnienie odpowiedniego utlenowania i wentylacji oraz monitorowanie i podtrzymywanie czynności układu krążenia.

Zgodnie z dostępną literaturą, pacjentów z majaczeniem i pobudzeniem oraz stwierdzonym zespołem przeciwoholinergicznym można leczyć fizostygminą (1-2 mg z ciągłym kontrolowaniem EKG). Nie jest to zalecana standardowa metoda leczenia ze względu na możliwość negatywnego działania fizostygminy na przewodzenie w sercu. Fizostygminę można stosować u pacjentów, u których nie stwierdza się zmian w EKG, a nie wolno w razie zaburzeń rytmu serca, bloku serca dowolnego stopnia ani poszerzenia zespołu QRS.

Choć nie badano zapobiegania wchłanianiu leku po przedawkowaniu, wskazane może być płukanie żołądka, jeśli wystąpiło ciężkie zatrucie i jeśli przyjęcie leku miało miejsce w ciągu 1 godziny. Należy rozważyć podanie węgla aktywnego.

Po przedawkowaniu kwetiapiny w leczeniu opornego niedociśnienia tętniczego należy wdrożyć odpowiednie postępowanie, takie jak dożylnie podanie płynów i (lub) leków sympatykomimetycznych. Należy unikać podawania adrenaliny i dopaminy, gdyż stymulacja beta-adrenergiczna może nasilić niedociśnienie w przypadku alfa-blokady wywołanej przez kwetiapinę.

Do czasu pełnego powrotu do zdrowia należy utrzymywać ścisłą kontrolę lekarską i monitorowanie stanu pacjenta.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, pochodne diazepiny, oksazepiny i tiazepiny.  
Kod ATC: N05AH04

#### **Mechanizm działania**

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej czynny metabolit występujący w osoczu ludzi, norkwetiapina, oddziałują z wieloma receptorami

neuroprzebieżnikowymi. Kwetiapina i norkwetiapina wykazują powinowactwo do receptorów serotonergicznym (5HT<sub>2</sub>) i receptorów dopaminergicznym D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub> w mózgu. Uznaje się, że działanie antagonistyczne na receptory 5HT<sub>2</sub> i D<sub>2</sub>, przy znacznej przewadze powinowactwa do receptora 5HT<sub>2</sub> niż do D<sub>2</sub>, odpowiada za właściwości przeciwpowpsychotyczne kwetiapiny i mniejsze nasilenie pozapiramidowym działan niepożądanych w porównaniu z typowym lekami przeciwpowpsychotycznymi. Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują znaczącego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowym, ale duże powinowactwo do receptorów histaminergicznym i alfa-1-adrenergicznym, umiarkowane powinowactwo do receptorów alfa-2-adrenergicznym oraz umiarkowane do dużego do receptorów kilku receptorów muskarynowym. Hamowanie transportera noradrenaliny (ang. norepinephrine transporter, NET) i częściowe działanie agonistyczne norkwetiapiny wobec receptorów serotoninowym 5HT<sub>1A</sub> może przyczyniać się do skuteczności kwetiapiny jako leku przeciwdepresyjnego..

### **Działania farmakodynamiczne**

Kwetiapina wykazuje aktywność w testach na działanie przeciwpowpsychotyczne, takich jak test warunkowego odruchu unikania. Hamuje również aktywność agonistów dopaminy, mierzoną metodą elektrofizjologiczną lub ocenianą przez obserwację zachowań. Ponadto kwetiapina zwiększa stężenie metabolitów dopaminy (neurochemiczny wskaźnik blokady receptorów D<sub>2</sub>).

W badaniach nieklinicznych oceniających pozapiramidowe działania niepożądane stwierdzono, że kwetiapina wykazuje profil atypowy, różny od typowym leków przeciwpowpsychotycznym. Kwetiapina nie powoduje nadwrażliwości receptora D<sub>2</sub> po długotrwałym stosowaniu. W dawkach zapewniających skuteczną blokadę receptorów D<sub>2</sub> działanie kataleptyczne jest nieznaczne. Po długotrwałym stosowaniu kwetiapina wykazuje wybiórcze powinowactwo do układu limbicznego, hamując depolaryzację w neuronach mezolimbicznym, ale nie w neuronach nigrostriatalnym zawierającym dopaminę. Kwetiapina podawana doraźnie lub długotrwanie w minimalnym stopniu powodowała dystonię u małp kapucynek, niezależnie od wcześniejszego uwrażliwienia haloperidolem lub bez tego (patrz punkt 4.8).

### **Skuteczność kliniczna**

#### **Schizofrenia**

Skuteczność kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu schizofrenii wykazano w jednym 6-tygoniowym badaniu kontrolowanym placebo u pacjentów spełniających kryteria DSM-IV dla schizofrenii oraz w jednym badaniu z aktywną kontrolą, w którym klinicznie stabilnym pacjentów ambulatoryjnym przestawiono z kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu na kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu. Pierwszorzędową zmienną określającą punkt końcowy w badaniu kontrolowanym placebo była zmiana końcowej wartości w odniesieniu do wartości wyjściowej w skali Zespołu Pozytywnego i Negatywnego (ang. Positive and Negative Symptoms Scale – PANSS). Podawanie kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 400 mg/dobę, 600 mg/dobę oraz 800 mg/dobę wiązało się ze statystycznie istotną poprawą objawów powpsychotycznym w porównaniu z placebo. Działanie dawek 600 mg oraz 800 mg było większe niż dawki 400 mg.

W trwającym 6 tygodni badaniu z aktywną próbą, dotyczącym zmiany kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu na kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu, pierwszorzędową zmienną skuteczności był odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono skuteczności leku, tzn. takich, którzy przerwali badane leczenie ze względu na brak jego skuteczności lub u których całkowita wartość w skali PANSS w czasie od randomizacji do dowolnej wizyty kontrolnej zwiększyła się o 20% lub więcej. U pacjentów, których stan ustabilizował się po zastosowaniu kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu w dawce od 400 mg do 800 mg, skuteczność leczenia została zachowana po zmianie na kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu podawaną w równoważnej dawce dobowej raz na dobę.

W długotrwałym badaniu u pacjentów ze schizofrenią w stabilnym stanie, którzy otrzymywali przez 16 tygodni podtrzymującą dawkę kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu, ta postać kwetiapiny bardziej skutecznie niż placebo zapobiegała nawrotom choroby. Szacowane ryzyko nawrotu po 6 miesiącach leczenia wynosiło 14,3% w grupie otrzymującej kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu

wobec 68,2% w grupie placebo. Średnia dawka wynosiła 669 mg. Podczas leczenia kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu przez okres do 9 miesięcy (mediana 7 miesięcy) nie poczyniono żadnych dodatkowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania. Podczas długotrwałego leczenia kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu nie zwiększyła się zwłaszcza liczba zgłoszeń działań niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowymi i zwiększeniem masy ciała.

### **Zaburzenie afektywne dwubiegunowe**

Dwa badania u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich epizodami maniakalnymi wykazały większą skuteczność kwetiapiny stosowanej w monoterapii niż placebo pod względem ograniczenia objawów manii po 3 i 12 tygodniach. Wykazana w dodatkowym, 3-tygodniowym badaniu skuteczność kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu (w dawkach dobowych od 400 do 800 mg, średnio 600 mg) była znacząco większa niż placebo. Liczba danych dotyczących skojarzonego stosowania kwetiapiny i diwalproeksu lub litu w leczeniu ostrych epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim po 3 i 6 tygodniach jest ograniczona, ale leczenie takie było dobrze tolerowane. Dane te wskazują na występowanie działania addycyjnego w 3. tygodniu leczenia. W drugim badaniu nie stwierdzono działania addycyjnego w 6. tygodniu leczenia.

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego I lub II typu skuteczność kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu w dawce 300 mg/dobę była większa niż placebo w zmniejszeniu wartości w skali depresji Montgomery-Asberg (MADRS).

W 4 dodatkowych, trwających 8 tygodni badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich epizodami depresyjnymi w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego I lub II typu, skuteczność kwetiapiny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg była znacząco większa w porównaniu z placebo w odniesieniu do odpowiednich punktów końcowych: średniej poprawy w skali MADRS i odpowiedzi zdefiniowanej jako co najmniej 50% poprawa w skali MADRS względem wartości wyjściowej. Nie stwierdzono różnicy w działaniu kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach 300 mg i 600 mg.

W dalszej fazie obu badań wykazano, że długotrwałe leczenie pacjentów reagujących na leczenie kwetiapiną w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach 300 mg i 600 mg było skuteczne w porównaniu z placebo w odniesieniu do objawów depresji, ale nie do objawów maniakalnych.

W dwóch badaniach oceniających skuteczność kwetiapiny w skojarzeniu z lekami normotymicznymi w zapobieganiu nawrotom choroby u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, leczenie skojarzone z kwetiapiną skuteczniej niż monoterapia lekami normotymicznymi wydłużało czas do nawrotu epizodu manii, depresji lub mieszanego. Kwetiapinę podawano dwa razy na dobę w całkowitej dawce dobowej 400 mg do 800 mg w skojarzeniu z litem lub walproinianem.

W trwającym 6 tygodni randomizowanym badaniu z zastosowaniem litu i kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu oraz placebo i kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych pacjentów z ostrą manią wykazano, że różnica w średniej zmianie w odniesieniu do wartości wyjściowej w skali Younga (ang. Young Mania Rating Scale – YMRS) między pacjentami otrzymującymi dodatkowo lit a otrzymującymi dodatkowo placebo wyniosła 2,8, a różnica w odsetku odpowiedzi na leczenie (określonej jako 50% poprawa w skali YMRS wobec wartości początkowych) wyniosła 11% (79% w grupie otrzymującej kwetiapinę i lit wobec 68% w grupie otrzymującej kwetiapinę i placebo).

W jednym długotrwałym (trwającym do 2 lat) badaniu oceniającym zapobieganie nawrotom u pacjentów z epizodami manii, depresji lub epizodami mieszanymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I kwetiapina skuteczniej niż placebo wydłużała czas do nawrotu któregośkolwiek z tych epizodów. Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie związane z nastrojem, wynosiła 91 (22,5%) w grupie otrzymującej kwetiapinę, 208 (51,5%) w grupie placebo i 95 (26,1%) grupie leczonej litem. Porównanie grupy pacjentów, u których po wcześniejszej odpowiedzi na leczenie kwetiapiną kontynuowano jej stosowanie z grupą pacjentów, u których kwetiapinę zamieniono na lit, wykazało, że zamiana taka nie wiąże się z wydłużeniem czasu do



nawrotu zaburzeń nastroju.

### **Epizody dużej depresji w przebiegu ciężkiego zaburzenia depresyjnego**

Do dwóch krótkotrwałych (6 tygodni) badań włączono pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na leczenie co najmniej jednym lekiem przeciwdepresyjnym.

Kwetiapina w postaci o przedłużonym uwalnianiu w dawce dobowej 150 mg i 300 mg, podawana jako lek uzupełniający trwające leczenie przeciwdepresyjne (amitryptyliną, bupropionem, citalopramem, duloksetyną, escitalopramem, fluoksetyną, paroksetyną, sertralina lub wenlafaksyną), bardziej skutecznie niż stosowane w monoterapii leki przeciwdepresyjne zmniejszała objawy depresji oceniane w skali MADRS (średnia zmiana LS vs. placebo: 2-3,3 punktu).

Nie oceniano długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwetiapiny, jako leku uzupełniającego, u pacjentów z ciężkim zaburzeniem depresyjnym, jednak oceniano jej działanie w monoterapii u dorosłych pacjentów w monoterapii (patrz niżej).

Przeprowadzono następujące badania z zastosowaniem kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu w monoterapii, chociaż kwetiapina w tej postaci wskazana jest tylko jako leczenie uzupełniające.

W trzech spośród czterech krótkotrwałych (trwających do 8 tygodni) badań z zastosowaniem monoterapii u pacjentów z ciężkim zaburzeniem depresyjnym, kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu w dawkach dobowych 50 mg, 150 mg i 300 mg bardziej skutecznie niż placebo zmniejszała objawy depresji, oceniane jako poprawa wyniku w skali MADRS (średnia zmiana LS vs. placebo: 2 do 4 punktów).

W badaniu skuteczności monoterapii w zapobieganiu nawrotom, pacjentów z epizodami depresyjnymi w stanie ustabilizowanym w trakcie co najmniej 12-tygodniowego leczenia kwetiapiną w postaci o przedłużonym uwalnianiu w ramach otwartej fazy badania, przydzielono losowo do grupy otrzymującej raz na dobę kwetiapinę w postaci o przedłużonym uwalnianiu lub placebo przez okres do 52 tygodni. Średnia dawka kwetiapiny po randomizacji wynosiła 177 mg/dobę. Częstość nawrotów wynosiła w tym badaniu 14,2% w grupie otrzymującej kwetiapinę i 34,4% u pacjentów otrzymujących placebo.

W krótkotrwałym (9-tygodniowym) badaniu z udziałem osób w podeszłym wieku bez otępienia (w wieku od 66 do 89 lat) z ciężkim zaburzeniem depresyjnym, kwetiapina w postaci o przedłużonym uwalnianiu w zmiennych dawkach w zakresie od 50 mg do 300 mg/dobę bardziej skutecznie niż placebo zmniejszała objawy depresji oceniane jako poprawa wyniku w skali MADRS (średnia zmiana LS vs. placebo: -7, 54). W badaniu tym pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej w dniach 1-3 kwetiapinę w postaci o przedłużonym uwalnianiu w dawce 50 mg/dobę, którą można było zwiększyć do 100 mg/dobę w dniu 4., do 150 mg/dobę w dniu 8. i do 300 mg/dobę w zależności od reakcji klinicznej i tolerancji. Średnia dawka kwetiapiny wynosiła 160 mg/dobę. Poza częstością objawów pozapiramidowych (patrz punkt 4.8 oraz niżej „Bezpieczeństwo kliniczne”), tolerancja kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu podawanej raz na dobę była podobna u osób w podeszłym wieku i u dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat). Pacjenci w wieku powyżej 75 lat biorący udział w badaniu stanowili 19%.

### **Bezpieczeństwo kliniczne**

W krótkotrwałych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących schizofrenii i manii związanej z zaburzeniem dwubiegunowym, zwiększona częstość objawów pozapiramidowych w grupie otrzymującej kwetiapinę była zbliżona do częstości w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% w grupie kwetiapiny i 8,0% w grupie placebo; mania związana z zaburzeniem dwubiegunowym: 11,2% w grupie kwetiapiny i 11,4% w grupie placebo). W krótkotrwałych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących depresji związanej z zaburzeniem dwubiegunowym, zwiększona częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% w grupie otrzymującej kwetiapinę w porównaniu z 3,8% w grupie placebo. W krótkotrwałych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z dużym zaburzeniem depresyjnym, zwiększoną częstość objawów pozapiramidowych obserwowano u 5,4% pacjentów otrzymujących kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu i u 3,2% pacjentów otrzymujących placebo.

W krótkotrwałym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u osób w podeszłym wieku z dużym zaburzeniem depresyjnym, zwiększona częstość objawów pozapiramidowych wystąpiła u 9,0% pacjentów otrzymujących kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu i u 2,3% pacjentów otrzymujących placebo. Zarówno u pacjentów z depresją związaną z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, jak i pacjentów z dużym zaburzeniem depresyjnym, częstość poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzi, zaburzeń pozapiramidowych, drżenia, dyskinezy, dystonii, niepokoju, zwłaszcza ruchowego, mimowolnych skurczów mięśni, nadmiernej aktywności psychomotorycznej i sztywności mięśni) nie była większa niż 4% w żadnej z badanych grup.

W krótkotrwałych (trwających od 3 do 8 tygodni), kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem stałej dawki dobowej (od 50 mg do 800 mg), średnie zwiększenie masy ciała pacjentów leczonych kwetiapiną wynosiło od 0,8 kg dla dawki 50 mg/dobę do 1,4 kg dla dawki 600 mg/dobę (z mniejszym przyrostem masy ciała po podaniu dawki 800 mg/dobę) w porównaniu z 0,2 kg u pacjentów otrzymujących placebo. Odsetek pacjentów, u których masa ciała zwiększyła się o co najmniej 7%, wyniósł od 5,3% dla dawki dobowej 50 mg do 15,5% dla dawki dobowej 400 mg (z mniejszym przyrostem masy ciała po podaniu dawek dobowych 600 mg i 800 mg) w porównaniu z 3,7% u pacjentów otrzymujących placebo.

W trwającym 6 tygodni randomizowanym badaniu z zastosowaniem litu i kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu oraz placebo i kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych pacjentów z ostrą manią wykazano, że połączenie kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu z litem powoduje więcej działań niepożądanych (63% wobec 48% dla kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu z placebo). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania wskazują na częstsze występowanie objawów pozapiramidowych u pacjentów otrzymujących dodatkowo lit (16,8%) niż u pacjentów otrzymujących dodatkowo placebo (6,6%). Było to głównie drżenie, notowane odpowiednio u 15,6% i 4,9% pacjentów. Senność występowała częściej u pacjentów otrzymujących dodatkowo lit (12,7%) niż u pacjentów otrzymujących dodatkowo placebo (5,5%). Ponadto stwierdzono, że pod koniec leczenia zwiększenie masy ciała o co najmniej 7% wystąpiło u większego odsetka pacjentów otrzymujących dodatkowo lit (8,0%) niż placebo (4,7%).

W dłuższych badaniach dotyczących zapobieganiu nawrotom objawów pacjenci otrzymywali kwetiapinę w ramach fazy otwartej (trwającej od 4 do 36 tygodni), a następnie byli przydzielani losowo do fazy odstawiania leku, w której otrzymywali kwetiapinę lub placebo. U pacjentów z grupy kwetiapiny średnie zwiększenie masy ciała w fazie otwartej wynosiło 2,56 kg, a przed upływem 48. tygodnia fazy po randomizacji 3,22 kg w stosunku do wartości wyjściowych po fazie otwartej. U pacjentów z grupy placebo średnie zwiększenie masy ciała w fazie otwartej wynosiło 2,39 kg, a przed upływem 48. tygodnia fazy po randomizacji 0,89 kg w stosunku do wartości wyjściowych po fazie otwartej.

W kontrolowanych placebo badaniach u osób w podeszłym wieku z psychozą w przebiegu otępienia częstość niepożądanych zdarzeń mózgowo-naczyniowych na 100 pacjentolat nie była większa w grupie leczonej kwetiapiną niż w grupie otrzymującej placebo.

W krótkotrwałych, kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , zmniejszenie liczby neutrofilów do wartości mniejszej niż  $1,5 \times 10^9/l$  wystąpiło co najmniej jeden raz u 1,9% pacjentów leczonych kwetiapiną i u 1,5% pacjentów otrzymujących placebo. Częstość zmiany do  $>0,5$ - $<1,0 \times 10^9/l$  była taka sama (0,2%) u pacjentów leczonych kwetiapiną, jak u otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z aktywną kontrolą), u leczonych kwetiapiną pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  częstość, z jaką co najmniej jeden raz liczba neutrofilów zmniejszyła się do  $<1,5 \times 10^9/l$ , wynosiła 2,9%, a do wartości  $<0,5 \times 10^9/l$  – 0,21%.

Leczenie kwetiapiną wiązało się z zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy. Częstość zmiany stężenia TSH wynosiła 3,2% dla kwetiapiny wobec 2,7% dla placebo. Powiązane i mogące mieć istotne znaczenie klinicznie zmiany stężeń  $T_3$  lub  $T_4$  i TSH w tych badaniach występowały rzadko, a obserwowane zmiany stężenia hormonów tarczycy nie wiązały się

z występowaniem klinicznych objawów niedoczynności tarczycy. Zmniejszenie stężenia całkowitej i wolnej T<sub>4</sub> było największe w pierwszych 6 tygodniach stosowania kwetiapiny, bez dalszego zmniejszenia stężenia hormonów podczas długotrwałego leczenia. W około 2/3 spośród wszystkich przypadkach przerwanie leczenia kwetiapiną powodowało powrót stężenia całkowitej i wolnej T<sub>4</sub> do wartości prawidłowych, niezależnie od czasu trwania leczenia.

### **Zaćma (zmętnienie soczewki)**

W badaniu klinicznym przeprowadzonym w celu oceny kataraktogennego działania kwetiapiny (w dawce 200-800 mg/dobę) w porównaniu z rysperydonem (2-8 mg/dobę) u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniem schizofrennym, odsetek pacjentów, u których po co najmniej 21-miesięcznej ekspozycji na leki stwierdzono zmętnienie soczewki wyższego stopnia nie był większy w grupie otrzymującej kwetiapinę (4%) niż w grupie leczonej rysperydonem (10%).

### **Dzieci i młodzież**

#### Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny w leczeniu manii badano w trwającym 3 tygodnie, kontrolowanym placebo badaniu (u 284 pacjentów z USA w wieku od 10 do 17 lat). U około 45% pacjentów rozpoznano dodatkowo ADHD. Ponadto przeprowadzono 6-tygodniowe badanie kontrolowane placebo dotyczące leczenia schizofrenii (u 222 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat). Z obu badań wykluczono pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie kwetiapiną. Leczenie kwetiapiną rozpoczęto od dawki 50 mg/dobę i drugiego dnia zwiększono ją do 100 mg/dobę, a następnie do dawki docelowej (w leczeniu manii do 400-600 mg/dobę, w leczeniu schizofrenii do 400-800 mg/dobę), stosując zwiększenia o 100 mg/dobę podawane 2 lub 3 razy na dobę.

W badaniu dotyczącym manii różnica w średniej zmianie LS (metoda najmniejszych kwadratów) w odniesieniu do wartości wyjściowej w skali Younga (ang. Young Mania Rating Scale – 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 skuteczności (poprawa w skali YMRS  $\geq 50\%$ ) wynosił 64% w grupie otrzymującej kwetiapinę w dawce 400 mg/dobę, 58% w grupie otrzymującej kwetiapinę w dawce 600 mg/dobę i 37% w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu dotyczącym schizofrenii różnica w średniej zmianie LS w odniesieniu do wartości wyjściowej w skali Zespołu Pozytywnego i Negatywnego (ang. Positive and Negative Symptoms Scale – 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 mała dawka (400 mg/dobę), ani duża dawka (800 mg/dobę) kwetiapiny nie były bardziej skuteczne niż placebo pod względem odsetka pacjentów, u których uzyskano odpowiedź, zdefiniowaną jako  $\geq 30\%$  zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowych w skali PANSS. Zarówno w manii, jak i w schizofrenii stosowanie większych dawek spowodowało liczbowo mniejszy odsetek skuteczności.

Skuteczności nie wykazano w trzecim krótkotrwałym, kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem monoterapii kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) z depresją w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego.

Brak dostępnych danych dotyczących podtrzymania działania lub zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

#### Bezpieczeństwo kliniczne

W opisanych wyżej krótkotrwałych badaniach w populacji pediatrycznej częstość objawów pozapiramidowych u pacjentów ze schizofrenią w aktywnym ramieniu wyniosła 12,9%, a w ramieniu placebo 5,3%, w badaniu u pacjentów z manią w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego odpowiednio 3,6% wobec 1,1%, zaś u pacjentów z depresją w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego 1,1% wobec 0%. Odsetek pacjentów ze schizofrenią i pacjentów z manią w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, u których masa ciała zwiększyła się o co najmniej 7%, wyniósł w aktywnym ramieniu 17%, a w grupie placebo 2,5%, a odpowiednio 12,5% i 6% u pacjentów z depresją w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Częstość zdarzeń

związanych z samobójstwem u pacjentów ze schizofrenią wyniosła w aktywnym ramieniu 1,4%, a 1,3% w ramieniu placebo, zaś u pacjentów z manią i depresją w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, odpowiednio 1,0% i 1,1% wobec 0% w grupie placebo. Podczas przedłużonej fazy obserwacji po zakończeniu leczenia pacjentów z depresją w przebiegu zaburzenia afektywnego odnotowano dwa dodatkowe zdarzenia związane z samobójstwem u dwóch pacjentów: jeden z pacjentów przyjmował w tym czasie kwetiapinę.

### Długotrwałe bezpieczeństwo

26-tygodniowe, otwarte badanie, będące przedłużeniem krótkotrwałych badań (u 380 pacjentów), w którym zastosowano kwetiapinę w zmiennych dawkach od 400 do 800 mg/dobę, dostarczyło dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania. U dzieci i młodzieży notowano zwiększenie ciśnienia tętniczego, a zwiększony apetyt, objawy pozapiramidowe i zwiększenie stężenia prolaktyny obserwowano częściej u dzieci i młodzieży niż u pacjentów dorosłych (patrz punkty 4.4 i 4.8). W odniesieniu do zwiększenia masy ciała, po skorygowaniu o wartości związane z normalnym rozwojem w dłuższym okresie czasu, zwiększenie wyjściowej wartości BMI o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego było stosowane jako miara zmian klinicznie istotnych. 18,3% pacjentów leczonych kwetiapiną przez co najmniej 26 tygodni spełniło to kryterium.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym kwetiapina jest dobrze wchłaniana. Po podaniu kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu największe stężenie w osoczu kwetiapiny i norkwetiapiny uzyskuje się po upływie około 6 godzin od podania ( $T_{max}$ ). Największe molowe stężenie w stanie stacjonarnym czynnego metabolitu, norkwetiapiny, stanowi 35% stężenia kwetiapiny.

Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny ma charakter liniowy i proporcjonalny do dawek dla dawek do 800 mg podawanych raz na dobę. Jeśli porównuje się kwetiapinę w postaci o przedłużonym uwalnianiu podawaną raz na dobę z kwetiapiny fumaranem o natychmiastowym uwalnianiu, podawanym w tej samej dawce dobowej dwa razy na dobę, wartość pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) jest równoważna, ale stężenie maksymalne w osoczu ( $C_{max}$ ) jest o 13% mniejsze w stanie stacjonarnym. Porównanie kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu z kwetiapiną o natychmiastowym uwalnianiu wykazuje, że wartość AUC dla norkwetiapiny jest o 18% mniejsza.

Badanie oceniające wpływ pokarmu na biodostępność kwetiapiny wykazało, że posiłek z dużą zawartością tłuszczu powoduje istotne statystycznie zwiększenie wartości  $C_{max}$  i AUC (odpowiednio o około 50% i 20%) dla kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu. Nie można wykluczyć, że wpływ bogatotłuszczowego posiłku na kwetiapinę w tej postaci może być większy. Dla porównania, lekki posiłek nie wpływa znacząco na wartości  $C_{max}$  lub AUC kwetiapiny. Zaleca się przyjmowanie kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę bez posiłku.

### Dystrybucja

Kwetiapina wiąże z białkami osocza w około 83%.

### Metabolizm

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu kwetiapiny znakowanej radioizotopem mniej niż 5% podanej substancji wydalane jest w postaci niezmienionej w moczu lub w kale.

W badaniach *in vitro* ustalono, że izoenzym CYP3A4 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny z udziałem układu cytochromu P450. Izoenzym CYP3A4 bierze główny udział w wytwarzaniu i eliminacji norkwetiapiny.

Stwierdzono, że *in vitro* kwetiapina i niektóre jej metabolity (w tym norkwetiapina) są słabymi inhibitorami aktywności izoenzymów 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4, należących do układu cytochromu

P450, ale tylko w stężeniach około 5 do 50 razy większych od stężeń występujących po zastosowaniu u ludzi dawek dobowych od 300 do 800 mg. Na podstawie tych wyników badań *in vitro* jest mało prawdopodobne, aby kwetiapina mogła powodować klinicznie istotne zahamowanie zależnego od cytochromu P450 metabolizmu innych leków stosowanych w tym samym czasie. Badania na zwierzętach wskazują, że kwetiapina może pobudzać aktywność enzymów cytochromu P450. Z drugiej strony, specyficzne badanie interakcji u pacjentów z psychozą nie wykazało zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

### **Wydalanie**

Okres półtrwania kwetiapiny i norkwetiapiny w fazie eliminacji wynosi, odpowiednio, 7 i 12 godzin. Około 73% znakowanego leku wydalone było w moczu, a 21% w kale, z czego mniej niż 5% całkowitej radioaktywności odpowiada niezmienionemu lekowi. Mniej niż 5% średniej dawki frakcji wolnej kwetiapiny i czynnego metabolitu osoczowego (norkwetiapiny) wydalone jest w moczu.

### **Szczególne grupy pacjentów**

#### Płeć

Farmakokinetyka kwetiapiny jest taka sama u mężczyzn i kobiet.

#### Osoby w podeszłym wieku

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

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) średni klirens osoczowy kwetiapiny był zmniejszony o około 25%, chociaż indywidualne wartości klirensu pozostawały w przedziale wartości stwierdzanych u osób zdrowych.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U osób z zaburzeniami czynności wątroby (stabilna marskość poalkoholowa) średni klirens osoczowy kwetiapiny jest zmniejszony o około 25%. Ponieważ kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby można oczekiwać zwiększenia stężenia leku w osoczu i może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

#### Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne zostały zebrane u 9 dzieci w wieku od 10 do 12 lat oraz u 12 młodych osób, otrzymujących stałe dawki kwetiapiny 400 mg dwa razy na dobę. W stanie stacjonarnym, unormowane zależnie od dawki stężenie w osoczu związku macierzystego, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) było zasadniczo zbliżone do obserwowanego u dorosłych pacjentów, chociaż  $C_{max}$  u dzieci znajdowało się w zakresie wyższych wartości obserwowanych u dorosłych. Wartości AUC i  $C_{max}$  dla czynnego metabolitu, norkwetiapiny, były większe i wynosiły około 62% i 49% u dzieci (w wieku od 10 do 12 lat) i około 28% i 14% u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat), w porównaniu z dorosłymi.

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

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

Nie dowiedziono działania genotoksycznego w szeregu badań *in vitro* i *in vivo*. Badania na zwierzętach wykazały zmiany po klinicznie znaczącej ekspozycji, choć nie potwierdzono ich w długotrwałych badaniach klinicznych.

W tarczycy szczura obserwowano złogi barwnikowe; u małp *Cynomolgus* - przerost komórek pęcherzykowych tarczycy wraz ze zmniejszeniem stężenia T<sub>3</sub> w osoczu, stężenia hemoglobiny oraz liczby erytrocytów i leukocytów; u psów - zmętnienie soczewki i zaćmę. Informacja dotycząca zaćmy (zmętnienia soczewki) – patrz punkt 5.1.

W badaniu toksycznego działania na zarodki i płody u szczurów stwierdzono zwiększenie częstości zgięcia kości nadgarstka/kości stępu. Działanie to występowało przy działaniach widocznych u matek, takich jak zmniejszenie przyrostu masy ciała i przy stężeniu u matek zbliżonych lub nieco większych niż stężenia u ludzi po zastosowaniu maksymalnej dawki leczniczej. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi nie jest znane.

W badaniu płodności u szczurów stwierdzono nieznaczne zmniejszenie płodności samców i ciąży urojone, przedłużoną fazę międzyrujową, wydłużone przerwy przed kojarzeniem się i zmniejszony odsetek ciąży. Działania te związane są ze zwiększeniem stężenia prolaktyny i nie odnoszą się bezpośrednio do działań u ludzi ze względu na różnice gatunkowe w odniesieniu do hormonalnej kontroli reprodukcji.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### **Rdzeń tabletki**

Laktoza jednowodna  
Hypromeloza (K4M)  
Hypromeloza (K100 Premium LV CR)  
Sodu chlorek  
Powidon K-30  
Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana  
Talk  
Magnezu stearynian

#### **Skład otoczki**

Opadry II 85F540003 Pink:  
Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 3350  
Talk  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy  
Butelka z HDPE: po pierwszym otwarciu użyć w ciągu 6 miesięcy.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

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

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium lub blistry z folii Aluminium/Aluminium albo butelki z HDPE, w tekturowym pudełku.  
Blistry zawierają 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90 i 100 tabletek.  
Butelki zawierają 120 tabletek do użytku szpitalnego.

Nie wszystkie rodzaje i wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

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

Pozwolenie nr 21472

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.09.2013 r.

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

15.05.2015 r.