

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BONOGREN 25 mg tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda 25 mg tabletki powlekana zawiera 25 mg, kwetiapiny (*Quetiapinum*) w postaci fumaranu kwetiapiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna i żółcień pomarańczowa (E110). Każda tabletki powlekana 25 mg zawiera 7,00 mg laktozy jednowodnej oraz 0,003 mg żółcieni pomarańczowej (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Bonogren 25 mg: brzoskwińowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 5,7 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Bonogren jest wskazany w leczeniu:

- schizofrenii,
- choroby afektywnej dwubiegunowej:
  - z epizodami maniakalnymi o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego,
  - z epizodami ciężkiej depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej,
  - zapobiegawczo w nawrotach choroby afektywnej dwubiegunowej u pacjentów z epizodami maniakalnymi lub depresyjnymi, którzy odpowiadali klinicznie na leczenie kwetiapiną.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Dla każdego wskazania istnieje inny schemat dawkowania. Należy zatem upewnić się, że pacjenci otrzymają jasne informacje dotyczące prawidłowego dawkowania w ich stanie chorobowym.

##### Dorośli

##### **Leczenie schizofrenii**

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

Od Dnia 4. dawkę należy zwiększać do dawki skutecznej wynoszącej zazwyczaj od 300 do 450 mg na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji na lek u indywidualnego pacjenta, dawkę można dostosowywać w zakresie od 150 do 750 mg na dobę.

### **Leczenie umiarkowanych do ciężkich epizodów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej**

W leczeniu epizodów manii związanych z chorobą dwubiegunową produkt leczniczy Bonogren należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową w pierwszych czterech dniach leczenia wynosi 100 mg (Dzień 1.), 200 mg (Dzień 2.), 300 mg (Dzień 3.) i 400 mg (Dzień 4.). Dalsze dostosowywanie dawki do 800 mg na dobę do Dnia 6. należy przeprowadzać, zwiększając dawkę nie więcej niż o 200 mg na dobę.

Dawkę można dostosować w przedziale od 200 do 800 mg na dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta. Skuteczna dawka zazwyczaj mieści się w przedziale między 400 a 800 mg na dobę.

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

Produkt leczniczy Bonogren należy podawać raz na dobę przed snem. Całkowita dawka dobową w pierwszych czterech dniach leczenia wynosi 50 mg (Dzień 1.), 100 mg (Dzień 2.), 200 mg (Dzień 3.) i 300 mg (Dzień 4.). Zalecana dzienna dawka to 300 mg. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano dodatkowych korzyści w grupie przyjmującej do 600 mg w porównaniu z grupą przyjmującą 300 mg (patrz punkt 5.1). Jednak u niektórych pacjentów korzystne może być podawanie 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarza doświadczonego w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. Badania kliniczne wykazały, że u indywidualnych pacjentów, u których zachodzi obawa o tolerancję produktu leczniczego, można rozważyć zmniejszenie dawki do wartości minimalnej wynoszącej 200 mg.

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

W celu zapobiegania nawrotom epizodów manii, mieszanych lub depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej u pacjentów, u których zaobserwowano reakcję na leczenie kwetiapiną stanów ostrych choroby afektywnej dwubiegunowej, należy kontynuować leczenie tą samą dawką leku. Dawka może być dostosowana w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta, w zakresie od 300 do 800 mg, przyjmowanych dwa razy na dobę. Ważne, aby w leczeniu podtrzymującym stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Podobnie jak inne przeciwpsychotyczne produkty lecznicze, kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie podawania. Zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji u indywidualnego pacjenta, tempo zwiększania dawki kwetiapiły może być wolniejsze, a dobową dawką terapeutyczną mniejszą niż u młodszych pacjentów. U pacjentów w podeszłym wieku średni klirens kwetiapiły z osocza był mniejszy o 30% do 50% w porównaniu z młodszymi pacjentami.

Skuteczność i bezpieczeństwo nie zostały ocenione u pacjentów w wieku powyżej 65 lat z epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

#### Dzieci i młodzież

Kwetiapiły nie należy stosować u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia ze względu na brak danych dotyczących stosowania w tej grupie wiekowej. Dostępne dane z kontrolowanych placebo badań klinicznych przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 oraz 5.2.

#### **Zaburzenia czynności nerek**

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby dostosowania dawki.

#### **Zaburzenia czynności wątroby**

Kwetiapiła jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Bonogren u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie podawania leku. U pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami

czynności wątroby początkowa dawka powinna wynosić 25 mg na dobę. Dawka może być zwiększana codziennie o 25 do 50 mg na dobę, aż do uzyskania skutecznej dawki, zależnie od reakcji klinicznej i tolerancji leczenia u indywidualnego pacjenta.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Bonogren może być przyjmowany z pokarmem lub bez pokarmu.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na kwetiapinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego wymienioną w punkcie 6.1.

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

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

Ponieważ produkt leczniczy Bonogren ma kilka wskazań, profil bezpieczeństwa należy określić w oparciu o indywidualne rozpoznanie i dawkę stosowaną u pacjenta.

##### Dzieci i młodzież

Kwetiapina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, ze względu na brak danych wspierających zastosowanie w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne z zastosowaniem kwetiapiny wykazały, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa określonego u dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane wystąpiły z większą częstością u dzieci i młodzieży niż u dorosłych (zwiększenie apetytu, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa i omdlenia) lub mogą mieć inne następstwa u dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe i drażliwość). Zidentyfikowano jedno działanie niepożądane, którego nie obserwowano wcześniej w grupie dorosłych (wzrost ciśnienia tętniczego krwi). U dzieci i młodzieży zaobserwowano również zmiany w badaniach czynności tarczycy.

Ponadto nie badano bezpieczeństwa długoterminowego stosowania produktu leczniczego Bonogren w zakresie jego wpływu na wzrost i dojrzewanie przez okres dłuższy niż 26 tygodni. Nie są znane długoterminowe skutki dla rozwoju poznawczego i behawioralnego.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem dzieci i młodzieży, stosowanie kwetiapiny wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania objawów pozapiramidowych (ang. *extrapyramidal symptoms*, EPS) w porównaniu z grupą placebo u pacjentów leczonych na schizofrenię, manię i depresję w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

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

Depresja w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Ponadto, lekarze powinni rozważyć ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z samobójstwem po nagłym przerwaniu leczenia kwetiapiną, ze względu na znane czynniki ryzyka leczonej choroby.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywana jest kwetiapina mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń związanych z samobójstwem. Ponadto, zaburzenia te mogą współwystępować z epizodami ciężkiej depresji. U pacjentów leczonych z powodu innych

zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z epizodami ciężkiej depresji.

Podczas leczenia należy uważnie obserwować pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia związane z samobójstwem w wywiadzie lub przejawiających znacznego stopnia skłonności samobójcze przed rozpoczęciem leczenia, ponieważ należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych. Metaanaliza badań klinicznych kontrolowanych placebo, przeprowadzonych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych, wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów poniżej 25 roku życia w porównaniu z placebo.

Należy ściśle obserwować pacjentów, w szczególności tych z grupy wysokiego ryzyka zwłaszcza na początku terapii i w przypadku zmiany dawki. Należy ostrzec pacjentów (i ich opiekunów) o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowania lub myśli samobójcze oraz nietypowe zmiany w zachowaniu oraz o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem w razie wystąpienia tych objawów.

Krótkoterminowe badania kliniczne kontrolowane placebo z udziałem pacjentów z epizodami ciężkiej depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych dorosłych pacjentów (w wieku poniżej 25 lat), którzy byli leczeni kwetiapiną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 3,0% vs 0%).

#### Ryzyko zmian metabolicznych

Ze względu na obserwowane ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmiany masy ciała, stężenia glukozy we krwi (patrz hiperglikemia) i stężenia lipidów, które stwierdzono w badaniach klinicznych, parametry metaboliczne pacjentów należy ocenić w momencie rozpoczęcia leczenia oraz należy regularnie kontrolować zmiany tych parametrów w czasie trwania leczenia. W razie pogorszenia tych parametrów, należy zastosować odpowiednie postępowanie kliniczne (patrz również punkt 4.8).

#### Objawy pozapiramidowe

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem dorosłych pacjentów leczonych z powodu ciężkich epizodów depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, stosowanie kwetiapiny wiązało się ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych (ESP) w porównaniu do częstości ich występowania u pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.8 i 5.1).

Stosowanie kwetiapiny związane było z rozwojem akatyzi, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub wyczerpującym niepokojem ruchowym oraz potrzebą ruchu, której często towarzyszy niezdolność do siedzenia lub stania w miejscu. Wystąpienie tych objawów jest bardziej prawdopodobne w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których rozwiną się te objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

#### Dyskinezy późne

W razie wystąpienia objawów dyskinezy późnej należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia kwetiapiłą. Objawy dyskinezy późnej mogą się nasilić, a nawet pojawić się po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.8).

#### Senność i zawroty głowy

Leczenie kwetiapiłą związane jest z sennością i objawami z nią związanymi, takimi jak sedacja (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej, objawy te pojawiały się zazwyczaj w ciągu trzech pierwszych dni leczenia i miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci doświadczający senności o ciężkim nasileniu mogą wymagać częstszych wizyt kontrolnych przez co najmniej 2 tygodnie od wystąpienia objawów senności lub do czasu poprawy; może być konieczne rozważenie przerwania leczenia.

### Niedociśnienie ortostatyczne

Leczenie kwetiapiną wiązało się z niedociśnieniem ortostatycznym i związanymi z nim zawrotami głowy (patrz punkt 4.8), które, podobnie jak senność, występują zwykle w początkowym okresie zwiększania dawki. Może to zwiększać ryzyko wystąpienia przypadkowego zranienia (upadku), zwłaszcza w populacji osób starszych. Dlatego należy zalecić pacjentom zachowanie ostrożności, dopóki nie zapoznają się w pełni z możliwymi działaniami leku.

Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu krążenia, zaburzeniami krążenia mózgowego i wszelkimi innymi stanami mogącymi predysponować do niedociśnienia. W razie wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego należy rozważyć zmniejszenie dawki lub bardziej stopniowe jej zwiększanie, zwłaszcza u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

### Zespół bezdechu sennego

Zespół bezdechu sennego obserwowano u pacjentów leczonych kwetiapiną. U pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwdepresyjne działające na ośrodkowy układ nerwowy, u pacjentów z bezdechem sennym w wywiadzie lub narażonych na wystąpienie bezdechu sennego, tj. u pacjentów z nadwagą lub otyłych oraz u pacjentów płci męskiej, kwetiapina powinna być stosowana z ostrożnością.

### Napady drgawkowe

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały różnicy w częstości napadów drgawkowych u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Brak danych na temat częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów z padaczką w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

### Złośliwy zespół neuroleptyczny

Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego jest związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym również kwetiapiny (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W razie wystąpienia tych objawów należy przerwać podawanie kwetiapiny i zastosować odpowiednie leczenie.

### Ciężka neutropenia i agranulocytoza

W badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny obserwowano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba granulocytów obojętnochłonnych we krwi  $<0,5 \times 10^9/l$ ). Większość przypadków ciężka neutropenia wystąpiła w ciągu kilku miesięcy od rozpoczęcia terapii kwetiapiną. Nie wykazano wyraźnego związku z dawką produktu leczniczego. W okresie po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu odnotowano przypadki zgonu. Do możliwych czynników ryzyka związanych z neutropenią należą: istniejąca mała liczba białych krwinek (WBC) oraz neutropenia polekowa w wywiadzie. Jednakże, w niektórych przypadkach neutropenia wystąpiła u pacjentów bez istniejących wcześniej czynników ryzyka. U pacjentów, u których liczba neutrofilów wynosi  $<1,0 \times 10^9/l$ , leczenie kwetiapiną należy przerwać. Pacjentów należy obserwować celem wykrycia objawów zakażenia oraz należy kontrolować liczbę neutrofilów (dopóki ich liczba nie przekroczy  $1,5 \times 10^9/l$ ) (patrz punkt 5.1).

U pacjentów z zakażeniem lub gorączką należy rozważyć możliwość wystąpienia neutropenii, szczególnie gdy brak ewidentnego czynnika (ów) predysponującego, i należy zastosować odpowiednie postępowanie kliniczne.

Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłaszania wystąpienia objawów wskazujących na agranulocytozę lub zakażenie (np. gorączka, osłabienie, senność, ból gardła) na każdym etapie leczenia kwetiapiną. U tych pacjentów należy bezzwłocznie oznaczyć liczbę białych krwinek WBC oraz bezwzględną liczbę neutrofilów (ANC), szczególnie w przypadku braku czynników predysponujących.

### Działanie przeciwcholinergiczne (muskarynowe)

Norkwetiapina, czynny metabolit kwetiapiny, wykazuje umiarkowane do silnego powinowactwo do różnych podtypów receptorów muskarynowych. Przyczynia się to do występowania działań niepożądanych świadczących o działaniu przeciwcholinergicznym podczas stosowania kwetiapiny w zalecanych dawkach, w skojarzeniu z innymi lekami mającymi działanie przeciwcholinergiczne oraz w razie przedawkowania. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki o działaniu przeciwcholinergicznym (muskarynowym). Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zdiagnozowanym zatrzymaniem moczu lub zatrzymaniem moczu w wywiadzie, klinicznie istotnym przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością jelit lub podobnymi chorobami, zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub jaskrą z wąskim kątem przesączania (patrz punkty 4.5, 4.8, 5.1 i 4.9).

### Interakcje

Patrz także punkt 4.5.

W razie zastosowania kwetiapiny jednocześnie z lekami silnie indukującymi enzymy wątrobowe, np. karbamazepiną lub fenytoiną, stężenie kwetiapiny w osoczu może ulec wyraźnemu zmniejszeniu, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących leki pobudzające działanie enzymów wątrobowych leczenie kwetiapiną można rozpocząć wyłącznie, jeśli lekarz stwierdzi, że korzyści ze stosowania kwetiapiny przeważają nad ryzykiem odstawienia terapii lekami indukującymi enzymy wątrobowe. Ważne, aby wszelkie zmiany dotyczące leków indukujących enzymy wątrobowe następowały stopniowo oraz by w razie potrzeby zastąpiono te leki lekami nieindukującymi enzymów wątrobowych (np. walproinianem sodu).

### Masa ciała

U pacjentów leczonych kwetiapiną obserwowano przyrost masy ciała. Przyrost masy ciała należy monitorować i postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpowrotnego (patrz punkty 4.8 i 5.1).

### Hiperglikemia

Podczas leczenia kwetiapiną rzadko zgłaszano przypadki hiperglikemii i/lub rozwój lub nasilenie objawów cukrzycy sporadycznie związane z kwasową ketonową lub śpiączką, w tym kilka przypadków zgonów (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach odnotowano wcześniejszy przyrost masy ciała, który może być czynnikiem predysponującym. Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpowrotnego zalecane jest odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego. Pacjenci stosujący jakikolwiek lek przeciwpowrotny, w tym kwetiapinę, powinni być obserwowani pod względem wystąpienia oznak i objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą lub dużym jej ryzykiem powinni być regularnie kontrolowani pod względem zmian stężenia glukozy w krwi. Należy regularnie monitorować masę ciała pacjenta.

### Lipidy

W badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny zaobserwowano zwiększenie stężenia triglicerydów, cholesterolu LDL oraz cholesterolu całkowitego i zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia zmian stężenia lipidów, należy postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną.

### Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych oraz podczas leczenia kwetiapiną zgodnie ze wskazaniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, nie wykazano trwałego wydłużenia odstępu QT związanego ze stosowaniem kwetiapiny. Po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu, odnotowano wydłużenie odstępu QT po zastosowaniu produktu leczniczego w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) i po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpowrotnych, należy zachować ostrożność, przepisując kwetiapinę pacjentom z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy również zachować ostrożność w przypadku przepisywania kwetiapiny łącznie z lekami, które powodują wydłużenie odstępu QT, albo równocześnie z lekami neuroleptycznymi, szczególnie u osób

w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, hipertrofią serca, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

#### Zapalenie mięśnia sercowego i kardiomiopatia

Zapalenie mięśnia sercowego i kardiomiopatia były zgłaszane w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu, jednak nie ustalono związku przyczynowego.

U pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii lub zapaleniem mięśnia sercowego leczenie kwetiapiną należy poddać ponownej ocenie.

#### Odstawienie leku

Po nagłym zaprzestaniu podawania kwetiapiny opisywano ostre objawy wycofania leku, takie jak bezsenność, nudności, ból głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Zaleca się stopniowe wycofywanie leku przez okres przynajmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

#### Pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami psychiatrycznymi powiązanymi z demencją

Kwetiapina jest niewskazana dla osób leczonych z powodu psychozy powiązanej z demencją.

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo przeprowadzonych na populacji pacjentów cierpiących na demencję, przyjmujących atypowe leki przeciwpsychotyczne stwierdzono trzykrotny wzrost ryzyka wystąpienia naczyniowo-mózgowych zdarzeń niepożądanych. Mechanizm odpowiedzialny za podwyższenie ryzyka jest nieznan. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka u pacjentów przyjmujących inne leki przeciwpsychotyczne lub w innych populacjach pacjentów. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

Metaanaliza badań nad atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi wykazała, że pacjenci w podeszłym wieku, cierpiący na psychozy powiązane z demencją, są obciążeni zwiększonym ryzykiem zgonu w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. W dwóch 10-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo na tej samej populacji pacjentów (n = 710), średnia wieku: 83 lata (zakres: 56-99 lat), śmiertelność pacjentów leczonych kwetiapiną wynosiła 5,5% w porównaniu z 3,2% w grupie placebo. Przyczyny śmierci pacjentów były różne, odpowiadały spodziewanym dla tej populacji.

#### Zaburzenia połykania

W związku ze stosowaniem kwetiapiny odnotowano zaburzenia połykania (patrz punkt 4.8). Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc.

#### Zaparcia i niedrożność jelit

Zaparcia stanowią czynnik ryzyka niedrożności jelit. Podczas stosowania kwetiapiny zgłaszano zaparcia i niedrożność jelit (patrz punkt 4.8). Obejmuje to przypadki zgonów pacjentów znajdujących się w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia niedrożności jelit, w tym tych, którzy otrzymywali jednocześnie wiele leków zmniejszających perystaltykę jelit i/lub mogli nie zgłaszać objawów zaparcia. Pacjenci z zaparciem/niedrożnością jelit powinni przebywać pod ścisłą kontrolą lekarską.

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

Podczas leczenia lekami przeciwpsychotycznymi zgłaszano przypadki występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (*ang. venous thromboembolism*, VTE). Ponieważ u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka zakrzepicy z zatorami w układzie żylnym, należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia kwetiapiną.

#### Zapalenie trzustki

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zapalenia trzustki. Ze zgłoszeń odnotowanych po wprowadzeniu do obrotu wynika, że choć nie wszystkie przypadki były powiązane z czynnikami ryzyka, to u wielu pacjentów występowały

czynniki ryzyka zapalenia trzustki, takie jak: podwyższone stężenie triglicerydów (patrz punkt 4.4), kamienie żółciowe oraz spożywanie alkoholu.

#### Niewłaściwe stosowanie i nadużywanie

Zgłaszano przypadki niewłaściwego stosowania i nadużywania. Zaleca się ostrożność podczas przepisywania kwetiapiny pacjentom z uzależnieniem od alkoholu lub leków w wywiadzie.

#### Informacje dodatkowe

Dane na temat stosowania kwetiapiny w połączeniu z walproinianem sodu lub litem w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów manii są ograniczone; niemniej jednak, terapia łączona była dobrze tolerowana (patrz punkty 4.8 oraz 5.1). Dane wykazały działanie addytywne w trzecim tygodniu.

#### Laktoza

Tabletki produktu leczniczego Bonogren zawierają laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zaburzeniami wchłaniania glukozy - galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

#### Żółcień pomarańczowa (E110)

Bonogren 25 mg tabletki, zawiera żółcień pomarańczową (E 110), która może powodować reakcje uczuleniowe.

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

Kwetiapina oddziałuje na ośrodkowy układ nerwowy, należy zatem zachować ostrożność podczas jej stosowania w połączeniu z innymi produktami leczniczymi, które również oddziałują na ośrodkowy układ nerwowy oraz z alkoholem.

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

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest enzymem w głównej mierze odpowiedzialnym za przemianę kwetiapiny katalizowaną przez cytochrom P450. W badaniu interakcji przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach, równoczesne podawanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem - inhibitorem CYP3A4, spowodowało 5- do 8-krotne zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej (stężenia kwetiapiny w osoczu, mierzonej jako AUC – *ang. area under curve*). Na tej podstawie jednoczesne stosowanie kwetiapiny z inhibitorami CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się również spożywania soku grejpfrutowego podczas stosowania kwetiapiny.

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

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z fenytoiną (innym lekiem indukującym enzymy mikrosomalne) powoduje znaczące zwiększenie klirensu kwetiapiny o ok. 450%. U pacjentów otrzymujących lek indukujący enzymy wątrobowe, rozpoczęcie leczenia kwetiapiną może nastąpić wyłącznie wtedy, kiedy lekarz stwierdzi, że korzyść z przyjmowania kwetiapiny przewyższa ryzyko wycofania leków indukujących enzymy wątrobowe. Ważne, by wszelkie zmiany w związku z lekami indukującymi enzymy wątrobowe następowały stopniowo oraz by w razie potrzeby zastąpiono te leki lekami niepobudzającymi enzymów (np. walproinianem sodu) (patrz punkt 4.4).



Parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się znacząco podczas jednoczesnego stosowania z lekami przeciwdepresyjnymi: imipraminą (znany inhibitor CYP 2D6) lub fluoksetyną (znany inhibitor CYP 3A4 i CYP 2D6).

Po jednoczesnym zastosowaniu kwetiapiny z przeciwpsychotycznymi lekami: rysperydonem lub haloperydolem, parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się istotnie. Jednoczesne podawanie kwetiapiny i tiorydazyny powoduje zwiększenie klirensu kwetiapiny o ok. 70%.

Parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się podczas jednoczesnego zastosowania cymetydyny.

Parametry farmakokinetyczne litu nie zmieniają się po jednoczesnym zastosowaniu z kwetiapiną.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu porównującym stosowanie litu i kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu oraz placebo i kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych pacjentów z ostrą manią, w grupie stosującej lit łącznie z kwetiapiną obserwowano częstsze występowanie zdarzeń pozapiramidowych (w szczególności drżenia), senności i przyrostu masy ciała niż w grupie stosującej kwetiapinę łącznie z placebo (patrz punkt 5.1).

Parametry farmakokinetyczne walproinianu sodu i kwetiapiny nie zmieniają się w stopniu istotnym klinicznie po jednoczesnym stosowaniu. W retrospektywnym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży otrzymujących walproinian sodu, kwetiapinę lub oba leki, większą częstość występowania leukopenii i neutropenii odnotowano w grupie przyjmującej skojarzone leczenie w porównaniu do grupy monoterapeutycznej.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z produktami leczniczymi powszechnie stosowanymi w chorobach układu sercowo-naczyniowego.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z lekami, o których wiadomo, że powodują zaburzenia równowagi elektrolitowej lub wydłużenie odstępu QT.

Zgłaszano przypadki wystąpienia fałszywie dodatnich wyników testów immunologicznych dla enzymu metadonu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów, którzy przyjmowali kwetiapinę. Zaleca się potwierdzenie wątpliwego wyniku badania immunologicznego z zastosowaniem odpowiedniej techniki chromatograficznej.

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

##### Ciąża

###### *Pierwszy trymestr*

Umiarkowana liczba publikowanych danych dotyczących stosowania kwetiapiny w czasie ciąży (pomiędzy 300 a 1000 przypadków zakończonych ciąż), włączając indywidualne zgłoszenia i niektóre badania obserwacyjne, nie wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia wad rozwojowych spowodowanych leczeniem. Jednakże, na podstawie wszystkich dostępnych danych, nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Z tego powodu kwetiapina może być stosowana w czasie ciąży wyłącznie wówczas, jeżeli ewentualne korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko.

###### *Trzeci trymestr*

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym kwetiapiny) w trzecim trymestrze ciąży, są narażone na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, włącznie z objawami pozapiramidowymi i/lub objawami odstawienia, które mogą mieć różne nasilenie i czas trwania po porodzie. Zgłaszano wystąpienie pobudzenia, hipertonii, hipotonii, drżenia, senności, niewydolności oddechowej lub zaburzeń odżywiania. W związku z tym noworodki powinny pozostawać pod uważną obserwacją.

### Karmienie piersią

W oparciu o bardzo ograniczone dane z opublikowanych sprawozdań dotyczących przenikania kwetiapiny do mleka kobiecego, trudno określić rzeczywistą skalę tego zjawiska podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych. Ze względu na brak szczegółowych danych, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać terapię kwetiapiną biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla kobiety.

### Płodność

Wpływ kwetiapiny na płodność u ludzi nie był oceniany. Działanie związane z podwyższonym stężeniem prolaktyny obserwowano u szczurów, lecz wyniki te nie odnoszą się bezpośrednio do ludzi (patrz punkt 5.3).

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

Ze względu na wpływ kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy, nie zaleca się wykonywania czynności wymagających zwiększonej uwagi. Dlatego pacjentom odradza się prowadzenie pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych, dopóki nie zostanie ustalona indywidualna podatność pacjenta na działanie produktu leczniczego.

## **4.8 Działania niepożądane**

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas stosowania kwetiapiny ( $\geq 10\%$ ) to: senność, zawroty głowy, ból głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, objawy odstawienia, zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie cholesterolu LDL), zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL, przyrost masy ciała, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i objawy pozapiramidowe.

Poniższa tabela (Tabela 1) przedstawia częstość działań niepożądanych występujących podczas leczenia kwetiapiną, zgodnie z formatem zalecanym przez III Grupę Roboczą CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences, Rada Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych); 1995.

### **Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych związana z leczeniem kwetiapiną**

Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z poniższym: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszone stężenie hemoglobiny <sup>22</sup>	Leukopenia <sup>1, 28</sup> , zmniejszona liczba neutrofilów, zwiększona liczba eozynofili <sup>27</sup>	Neutropenia <sup>1</sup> Trombocytopenia Niedokrwistość, zmniejszona liczba płytek krwi <sup>13</sup>	Agranulocytoza <sup>26</sup>		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (w tym skórne reakcje alergiczne)		Reakcje anafilaktyczne <sup>5</sup>	
Zaburzenia endokrynologiczne		Hiperprolaktynemia <sup>15</sup> , zmniejszenie stężenia całkowitej T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , zmniejszenie	Zmniejszenie stężenia wolnej T <sub>3</sub> <sup>24</sup> Niedoczynność tarczycy <sup>21</sup>		Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego	

		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>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy <sup>10,30</sup> Zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL) <sup>11,30</sup> Zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu <sup>17,30</sup> , zwiększenie masy ciała <sup>8,12</sup>	Zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia glukozy we krwi do stanu hiperglikemicznego <sup>6,30</sup>	Hiponatremia <sup>19</sup> Cukrzyca <sup>1,5</sup> Nasilenie istniejącej cukrzycy	Zespół metaboliczny <sup>29</sup>		
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Nietypowe sny i koszmary senne Myśli i zachowania samobójcze <sup>20</sup>		Somnambulizm i związane z nim reakcje, takie jak mówienie przez sen oraz zaburzenie odżywiania związane ze snem		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Zawroty głowy <sup>4,16</sup> , senność <sup>2,16</sup> , ból głowy Objawy pozapiramidowe <sup>1,21</sup>	Dyzartria	Napady drgawek <sup>1</sup> Zespół niespokojnych nóg Dyskinezy późne <sup>1,5</sup> Omdlenia <sup>4,16</sup>			
<i>Zaburzenia oka</i>		Niewyraźne widzenie				
<i>Zaburzenia serca</i>		Tachykardia <sup>4</sup> Kołatania serca <sup>23</sup>	Wydłużenie odstępu QT <sup>1,12,18</sup> Bradykardia <sup>32</sup>			
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Niedociśnienie ortostatyczne <sup>4,16</sup>		Żyłna choroba zakrzepowozatorowa <sup>1</sup>		
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		Duszność <sup>23</sup>	Zapalenie błony śluzowej nosa			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Zaparcia, niestrawność, wymioty <sup>25</sup>	Zaburzenia połykania <sup>7</sup>	Zapalenie trzustki <sup>1</sup> Niedrożność jelit		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy <sup>3</sup> , zwiększenie aktywności gamma-GT <sup>3</sup>	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT) w surowicy <sup>3</sup>	Żółtaczką <sup>5</sup> , zapalenie wątroby		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>				Obrzęk naczynioruchowy <sup>5</sup> , zespół Stevensa – Johnsona <sup>5</sup>	Toksyczne oddzielenie się naskórka Rumień	

						wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Rabdomioliza	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zatrzymanie moczu			
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy						Noworodkowy zespół odstawienia <sup>31</sup>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia funkcji seksualnych	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia miesiączkowania		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy odstawienia <sup>1,9</sup>	Łagodna postać astenii, obrzęk obwodowy, drażliwość, gorączka		Złośliwy zespół neuroleptyczny <sup>1</sup> , hipotermia		
Badania diagnostyczne				Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi <sup>14</sup>		

1. Patrz punkt 4.4
2. Zazwyczaj w ciągu dwóch pierwszych tygodni leczenia może wystąpić senność i zasadniczo ustępuje wraz z kontynuacją leczenia kwetiapiną.
3. U niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę zaobserwowano bezobjawowy wzrost aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) (od wartości prawidłowej do >3X ULN w dowolnym czasie) w surowicy oraz aktywności enzymu gamma-GT. Te wzrosty aktywności miały charakter przemijający w trakcie kontynuowania leczenia kwetiapiną.
4. Jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych blokujących receptory alfa<sub>1</sub>-adrenergiczne, kwetiapina może często indukować niedociśnienie ortostatyczne, związane z zawrotami głowy, tachykardią oraz, u niektórych pacjentów, z omdleniami, szczególnie w początkowej fazie dostosowywania dawki (patrz punkt 4.4).
5. Obliczenie częstości tych działań niepożądanych zostało wykonane jedynie w oparciu o dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu.
6. Stężenie glukozy we krwi na czczo  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) lub stężenie glukozy we krwi po posiłku  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) w co najmniej w jednym badaniu.
7. Wzrost częstości występowania zaburzeń połykania związany ze stosowaniem kwetiapiny w porównaniu do placebo obserwowano jedynie w badaniach klinicznych dotyczących depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.
8. W oparciu o wzrost masy ciała o >7% w stosunku do wartości wyjściowej. Występuje głównie w pierwszych tygodniach leczenia u dorosłych pacjentów.
9. Najczęściej występującymi objawami odstawienia stwierdzanymi w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, ból głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i rozdrażnienie. Częstość tych reakcji znacząco się zmniejszyła po 1 tygodniu od zakończenia terapii.
10. Stężenie triglicerydów 200 mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) u pacjentów  $\geq 18$  lat lub  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) u pacjentów <18 lat w co najmniej w jednym badaniu.
11. Stężenie cholesterolu  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) u pacjentów  $\geq 18$  lat lub  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) u pacjentów <18 lat w co najmniej w jednym badaniu. Bardzo często stwierdzano wzrost stężenia cholesterolu LDL o  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l). Średnia zmiana wśród pacjentów, u których obserwowano wzrost, wynosiła 41,7 mg/dl (1,07 mmol/l).
12. Patrz tekst poniżej.
13. Liczba płytek krwi  $\leq 100 \times 10^9/l$  w co najmniej w jednym badaniu.
14. W oparciu o raporty działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, niezwiązane ze złośliwym zespołem neuroleptycznym.

15. Stężenie prolaktyny (pacjenci >18 lat): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) u mężczyzn; >30 µg/l (>1304,34 pmol/l) u kobiet w dowolnym czasie.
16. Może prowadzić do upadków.
17. Cholesterol frakcji HDL: <40 mg/dl (1,025 mmol/l) u mężczyzn, <50 mg/dl (1,282 mmol/l) u kobiet w dowolnym czasie.
18. Częstość występowania u pacjentów z przesunięciem odstępu QT z <450 ms do >450 ms, ze wzrostem o >30 msek. W badaniach kontrolowanych placebo z użyciem kwetiapiny średnia zmiana i częstość występowania u pacjentów z przesunięciem odstępu QT do poziomu wartości istotnej klinicznie są podobne w grupie stosującej kwetiapinę i placebo.
19. Przesunięcie od >132 mmol/l do ≤132 mmol/l w co najmniej w jednym badaniu.
20. Przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych zgłaszane były podczas terapii kwetiapiną lub niedługo po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4 i 5.1).
21. Patrz punkt 5.1.
22. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny do ≤13 g/dl (8,07 mmol/l) u mężczyzn, ≤12 g/dl (7,45 mmol/l) u kobiet wystąpiło co najmniej jeden raz u 11% pacjentów przyjmujących kwetiapinę we wszystkich badaniach klinicznych, w tym w badaniach otwartych. U tych pacjentów, średnie zmniejszenie maksymalnego stężenia hemoglobiny w dowolnym czasie wynosiło -1,50 g/dl.
23. Zgłaszano wraz z towarzyszącą tachykardią, zawrotami głowy, niedociśnieniem ortostatycznym i/lub z chorobą serca/układu oddechowego.
24. Na podstawie zmiany wartości początkowej do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym momencie we wszystkich badaniach. Zmiany stężenia całkowitej T<sub>4</sub>, wolnej T<sub>4</sub>, całkowitej T<sub>3</sub> i wolnej T<sub>3</sub> są zdefiniowane jako <0,8 x LLN (pmol/l), a zmiana stężenia TSH jako >5 mIU/l w każdym momencie.
25. Na podstawie zwiększonej częstości wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).
26. Na podstawie zmiany liczby neutrofilów od ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l w warunkach wyjściowych do <0,5 x 10<sup>9</sup>/l w dowolnym momencie podczas leczenia oraz w oparciu o wyniki pacjentów z ciężką neutropenią (<0,5 x 10<sup>9</sup>/l) oraz zakażeniem w czasie wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny (patrz punkt 4.4).
27. Na podstawie zmiany wartości początkowej do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym momencie po rozpoczęciu badania we wszystkich próbach. Zmiany liczby eozynofiliów są zdefiniowane jako > 1x 10<sup>9</sup> komórek/l w dowolnym momencie leczenia.
28. Na podstawie zmiany wartości początkowej do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym momencie po rozpoczęciu badania we wszystkich próbach. Zmiany liczby białych krwinek są zdefiniowane jako ≤3x10<sup>9</sup> komórek/l w dowolnym momencie leczenia.
29. Na podstawie doniesień dotyczących zdarzeń niepożądanych w postaci zespołu metabolicznego we wszystkich badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny.
30. U niektórych pacjentów w badaniach klinicznych obserwowano pogorszenie więcej niż jednego czynnika metabolicznego: masy ciała, stężenia glukozy i lipidów (patrz punkt 4.4).
31. Patrz punkt 4.6.
32. Może występować podczas rozpoczynania lub na początku leczenia i wiązać się z niedociśnieniem i/lub omdleniami. Częstość ustalono na podstawie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych dotyczących bradykardii i związanych z nią zdarzeń obserwowanych we wszystkich badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny.

Podczas stosowania leków neuroleptycznych zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT, arytmii komorowej, nagłego niewyjaśnionego zgonu, zatrzymania akcji serca, „torsades de pointes”, które uznaje się za działania związane z całą klasą leków.

#### Dzieci i młodzież

Powyżej opisane działania niepożądane występujące u osób dorosłych mogą również wystąpić u dzieci i młodzieży. Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane, które częściej występują u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) niż u osób dorosłych lub, które nie zostały rozpoznane u dorosłych.

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

Częstość występowania działań niepożądanych została podana zgodnie z poniższym: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

1. Stężenie prolaktyny (pacjenci  $< 18$  lat):  $> 20\ \mu\text{g/l}$  ( $> 869,56\ \text{pmol/l}$ ) u mężczyzn;  $> 26\ \mu\text{g/l}$  ( $> 1130,428\ \text{pmol/l}$ ) u kobiet w dowolnym momencie. U mniej niż u 1% pacjentów nastąpił wzrost stężenia prolaktyny do  $> 100\ \text{g/l}$ .
2. Na podstawie zmian istotnych klinicznie wartości progowych (wg kryteriów z Narodowych Instytutów Zdrowia) lub wzrostu skurczowego ciśnienia krwi o  $> 20\ \text{mmHg}$  lub wzrost rozkurczowego ciśnienia krwi o  $> 10\ \text{mmHg}$  w dowolnym w czasie dwóch (3-6 tygodni) badań kontrolowanych placebo u dzieci i młodzieży.
3. Uwaga: częstość występowania jest zgodna z obserwowaną u dorosłych, ale może wynikać z innych uwarunkowań klinicznych niż u dorosłych.
4. Patrz punkt 5.1.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### Objawy

Na ogół objawy przedmiotowe i podmiotowe wynikały z zaostżenia znanych działań farmakologicznych substancji czynnej, takich jak: senność i sedacja, tachykardia, niedociśnienie tętnicze i działanie przeciwcholinergiczne.

Przedawkowanie może prowadzić do: wydłużenia odstępu QT, drgawek, stanu padaczkowego, rabdomiolizy, niewydolności oddechowej, zatrzymania moczu, splątania, majaczenia i/lub

pobudzenia, śpiączki oraz zgonu. Pacjenci z rozpoznaną wcześniej ciężką chorobą układu krążenia mogą być obciążeni większym ryzykiem wystąpienia skutków przedawkowania (patrz punkt 4.4).

#### Postępowanie w razie przedawkowania

Nie istnieje swoiste antidotum dla kwetiapiny. W razie ciężkiego zatrucia należy uwzględnić możliwość zażycia kilku różnych produktów leczniczych. Pacjent powinien być leczony na oddziale intensywnej terapii. Zaleca się uzyskać i utrzymać drożność dróg oddechowych, zapewnić odpowiednie natlenowanie i wentylację, monitorowanie i podtrzymywanie czynności układu sercowo-naczyniowego.

Zgodnie z danymi literaturowymi, pacjentów z delirium i pobudzeniem oraz stwierdzonym zespołem przeciwcholinergicznym można leczyć fizostyginą w dawce 1-2 mg (pod stałą kontrolą EKG). Ze względu na potencjalny negatywny wpływ fizostygminy na przewodzenie w sercu, nie jest to zalecane jako standardowe leczenie. Fizostyginę można stosować, jeżeli u pacjenta nie występują żadne nieprawidłowości w zapisie EKG. Nie należy stosować fizostygminy w razie zaburzeń rytmu serca, bloku serca jakiegokolwiek stopnia lub poszerzenia zespołu QRS.

Mimo, że nie badano zapobiegania wchłaniania po przedawkowaniu, w ciężkich zatruciach może być wskazane płukanie żołądka wykonane w ciągu jednej godziny od spożycia, jeśli to możliwe. Należy również rozważyć podanie węgla aktywnego.

W przypadku przedawkowania kwetiapiny, odporne na leczenie niedociśnienie tętnicze należy leczyć środkami takimi, jak dożylnie płyny i/lub środki sympatykomimetyczne. Należy unikać stosowania adrenaliny i dopaminy, ponieważ beta-stymulacja może nasilić niedociśnienie w przypadku wywołanej przez kwetiapinę blokady receptorów alfa adrenergicznych.

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne

Kod ATC: N05A H04

#### Mechanizm działania

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina oraz jej czynny metabolit występujący w osoczu ludzkim, norkwetiapina, wchodzi w interakcje z wieloma receptorami neuroprzekazników. Kwetiapina i norkwetiapina wykazują powinowactwo do receptora serotoninowego (5HT<sub>2</sub>) oraz do receptorów dopaminowych (D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub>) w mózgu. Uważa się, że takie połączenie antagonistycznego oddziaływania na receptory, przy bardziej wybiórczym działaniu na receptory 5HT<sub>2</sub> w porównaniu do receptorów dopaminowych D<sub>2</sub>, odpowiada za właściwości przeciwpsychotyczne i niską zdolność kwetiapiny do wywoływania niepożądanych objawów pozapiramidowych (EPS) w porównaniu do typowych leków przeciwpsychotycznych.

Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują zauważalnego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, lecz mają duże powinowactwo do receptorów histaminergicznych oraz  $\alpha$ 1-adrenergicznych i umiarkowane powinowactwo do receptorów  $\alpha$ 2-adrenergicznych. Kwetiapina wykazuje również niskie lub brak powinowactwa do receptorów muskarynowych, podczas gdy norkwetiapina wykazuje średnie do wysokiego powinowactwa do różnych receptorów muskarynowych, co może tłumaczyć działanie przeciwcholinergiczne (muskarynowe). Hamowanie przez norkwetiapinę czynnika transportującego norepinefrynę (NET) oraz jej częściowe oddziaływanie agonistyczne na receptory 5HT<sub>1A</sub> może przyczyniać się do skuteczności terapeutycznej kwetiapiny, jako leku przeciwdepresyjnego.

### Działanie farmakodynamiczne

Kwetiapina wykazuje aktywność w testach aktywności przeciwpsychotycznej, takich jak test odruchu warunkowego unikania. Hamuje również działanie agonistów dopaminy mierzone metodami behawioralnymi lub elektrofizjologicznymi, oraz podnosi stężenie metabolitów dopaminowych - neurochemicznego wskaźnika blokady receptora D<sub>2</sub>.

W przedklinicznych badaniach predykcyjnych, w których oceniano ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych wykazano, że kwetiapina wykazuje inne działanie niż typowe leki przeciwpsychotyczne i charakteryzuje się atypowym profilem działania. Długotrwałe przyjmowanie kwetiapiny nie powoduje nadwrażliwości receptora dopaminowego D<sub>2</sub>. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie kataleptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D<sub>2</sub>. Podczas długotrwałego podawania kwetiapina wykazuje selektywność wobec układu limbicznego - wywołuje blok depolaryzacyjny neuronów mezolimbicznych A10, lecz nie neuronów układu nigrostriatalnego A9, zawierających dopaminę. W następstwie doraźnego lub długotrwałego podawania, kwetiapina w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małp z rodzaju *Cebus* uwrażliwionych działaniem haloperydolu lub nieprzyjmujących wcześniej żadnych produktów leczniczych (patrz punkt 4.8).

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### ***Skuteczność kliniczna***

##### Schizofrenia

Wyniki trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią, z zastosowaniem różnych dawek kwetiapiny, nie wykazały różnicy pomiędzy grupą kwetiapiny a grupą placebo pod względem częstości wywoływania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków przeciwcholinergicznymi. Badania kontrolowane placebo, oceniające stosowanie stałych dawek kwetiapiny w zakresie od 75 do 750 mg na dobę nie przyniosły dowodu na zwiększenie częstości wywoływania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków przeciwcholinergicznymi. W zaślepionych badaniach klinicznych nie wykazano długoterminowej skuteczności kwetiapiny w zapobieganiu nawrotom schizofrenii. W otwartych badaniach z udziałem pacjentów ze schizofrenią, kwetiapina była skuteczna w podtrzymywaniu poprawy klinicznej podczas kontynuacji leczenia u pacjentów, u których obserwowano odpowiedź na leczenie początkowe, co sugeruje pewną długoterminową skuteczność.

##### Choroba afektywna dwubiegunowa

Wyniki czterech badań klinicznych kontrolowanych placebo, w których oceniano dawki kwetiapiny do 800 mg na dobę w leczeniu objawów maniakałnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, przy czym w dwóch badaniach stosowano kwetiapinę w monoterapii, a w dwóch w terapii skojarzonej z solami litu lub walproinianem sodu, nie wykazały różnic między grupami leczonymi kwetiapiną i placebo pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania przeciwcholinergicznymi produktów leczniczych.

W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano kwetiapinę w monoterapii w leczeniu epizodów maniakałnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, wykazano większą skuteczność kwetiapiny niż placebo w redukcji objawów maniakałnych po 3 i po 12 tygodniach leczenia. Brak danych z badań długoterminowych, które wykazałyby znamienne większą skuteczność kwetiapiny w porównaniu z placebo w zapobieganiu kolejnym epizodom manii lub depresji. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny z walproinianem sodu lub solami litu w leczeniu ostrych, umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakałnych w 3-cim oraz 6-tym tygodniu są ograniczone, jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez pacjentów. Dane z badań klinicznych wykazały, iż w 3-cim tygodniu występuje efekt addycyjny. Drugie badanie nie wykazało efektu addycyjnego w 6-tym tygodniu.

Mediana dawki stosowanej w ostatnim tygodniu u chorych reagujących na leczenie kwetiapiną wynosiła około 600 mg na dobę i u około 85% z nich wartość ta mieściła się w zakresie od 400 do 800 mg na dobę.



W czterech trwających 8 tygodni badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich epizodami depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I lub II, kwetiapina w dawkach 300 mg lub 600 mg była znamiennej skuteczniejsza niż placebo w odniesieniu do istotnych miar wyników: średniej poprawy według skali MADRS i odpowiedzi zdefiniowanej jako co najmniej 50% poprawa łącznej punktacji w skali MADRS w porównaniu do wartości wyjściowych. Nie stwierdzono różnicy w wielkości odpowiedzi pomiędzy grupami pacjentów otrzymujących kwetiapinę w dawkach odpowiednio 300 mg oraz 600 mg.

W fazie kontynuacji leczenia w obu powyższych badaniach wykazano, że długotrwałe leczenie pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na stosowanie kwetiapiny w dawce 300 mg lub 600 mg, było bardziej skuteczne (w porównaniu z placebo) w odniesieniu do objawów depresji, ale nie w odniesieniu do objawów maniakalnych.

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przeciwdziałania nawrotom, w których oceniano kwetiapinę w połączeniu z lekami stabilizującymi nastrój u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, połączenie z kwetiapiną wykazało większą skuteczność niż leki stabilizujące nastrój stosowane w monoterapii, w wydłużaniu czasu do nawrotu jakiejkolwiek zmiany nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego). Kwetiapinę podawano dwa razy dziennie w dawce łącznej od 400 mg do 800 mg na dobę w terapii skojarzonej z litem lub walproinianem.

W 6-tygodniowym randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem litu i kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu oraz placebo i kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu dorosłych u pacjentów z ostrym stanem maniakalnym, różnica w YMRS pomiędzy grupą przyjmującą dodatkowo lit, a grupą przyjmującą dodatkowo placebo wyniosła 2,8 punktu, a różnica w odsetku pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (odpowiedź określono jako 50% poprawę YMRS względem wartości wyjściowej), wyniosła 11% (79% w grupie stosującej lit vs. 68% w grupie, która otrzymała placebo).

Podczas jednego badania długookresowego (leczenie trwające do 2 lat) oceniającego zapobieganie nawrotom u pacjentów z epizodami manii, depresji lub mieszanymi kwetiapina okazała się skuteczniejsza niż placebo w odniesieniu do wydłużenia czasu do nawrotu jakiejkolwiek zmiany nastroju (maniakalnego, depresyjnego lub mieszanego) u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu I. Liczba pacjentów z epizodem zmiany nastroju wynosiła 91 (22,5%) w grupie otrzymującej kwetiapinę, 208 (51,5%) w grupie otrzymującej placebo i 95 (26,1%) w grupie leczonej litem. U pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie kwetiapiną, porównanie ciągłego leczenia kwetiapiną z wynikami leczenia po zmianie na lit nie wykazało wydłużenia czasu do nawrotu zmienionego nastroju.

Badania kliniczne wykazały, że kwetiapina jest skuteczna w leczeniu schizofrenii i manii przy stosowaniu dwa razy na dobę, chociaż farmakokinetyczny okres półtrwania kwetiapiny wynosi około 7 godzin. Potwierdzają to także dane z badań z użyciem pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET), które wykazały obecność połączeń z receptorami 5HT<sub>2</sub> i D<sub>2</sub> do 12 godzin po podaniu kwetiapiny. Nie oceniano bezpieczeństwa ani skuteczności dawek większych niż 800 mg na dobę.

### ***Bezpieczeństwo stosowania***

W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych nad leczeniem schizofrenii i manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie otrzymującej kwetiapinę była zbliżona do częstości w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 8,0% w grupie przyjmującej placebo; mania w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej: 11,2% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 11,4% w grupie przyjmującej placebo). W krótkoterminowych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z ciężkim zaburzeniem depresyjnym (ang. *Major Depressive Disorder* – MDD) i chorobą dwubiegunową afektywną obserwowano wyższą częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie leczonej kwetiapiną w porównaniu z grupą stosującą placebo.

W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych leczenia depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% w grupie otrzymującej kwetiapinę w porównaniu do 3,8% w grupie placebo.

W krótkoterminowych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii w leczeniu ciężkich zaburzeń depresyjnych, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 3,2% w grupie przyjmującej placebo. W krótkoterminowym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 2,3% w grupie przyjmującej placebo. Zarówno w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, jak i MDD, częstość poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzi, zaburzeń pozapiramidowych, drżenia, dyskinezy, dystonii, niepokoju, mimowolnych skurczy mięśni, pobudzenia psychoruchowego i sztywności mięśni) nie przekraczała 4% w żadnej z badanych grup.

W krótkoterminowych (trwających od 3 do 8 tygodni) kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem stałej dawki kwetiapiny (w zakresie od 50 mg na dobę do 800 mg na dobę), średni przyrost masy ciała u pacjentów leczonych kwetiapiną wynosił od 0,8 kg dla dawki dobowej 50 mg do 1,4 kg dla dawki dobowej 600 mg (z mniejszym przyrostem masy ciała dla dawki dobowej wynoszącej 800 mg), w porównaniu z przyrostem masy ciała o 0,2 kg u pacjentów, którym podawano placebo. Odsetek pacjentów leczonych kwetiapiną, u których nastąpił przyrost masy ciała  $\geq 7\%$  wynosił 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 i 800 mg), w porównaniu z 3,7% u pacjentów otrzymujących placebo.

6-tygodniowe, randomizowane badanie z zastosowaniem litu i kwetiapiny w porównaniu z placebo i kwetiapiną z udziałem dorosłych pacjentów z ostrą manią wskazało, że połączenie kwetiapiny z litem prowadzi do większej liczby działań niepożądanych (63% względem 48% dla kwetiapiny w skojarzeniu z placebo). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wykazały większą częstość występowania objawów pozapiramidowych zgłoszonych u 16,8% pacjentów otrzymujących uzupełniająco lit i u 6,6% pacjentów otrzymujących uzupełniająco placebo, z których większość dotyczyła drżenia, zgłaszanego u 15,6% pacjentów w grupie otrzymującej uzupełniająco lit i u 4,9% pacjentów w grupie przyjmującej uzupełniająco placebo. Częstość występowania senności była większa w grupie przyjmującej kwetiapinę z litem (12,7%) w porównaniu z grupą przyjmującą kwetiapinę z placebo (5,5%). Ponadto, u większego odsetka pacjentów stosujących terapię skojarzoną kwetiapiny z litem (8,0%) zaobserwowano pod koniec leczenia przyrost masy ciała ( $\geq 7\%$ ) niż w grupie pacjentów przyjmujących kwetiapinę z placebo (4,7%).

Przeprowadzono długoterminowe badania kliniczne dotyczące przeciwdziałaniu nawrotom z okresem otwartej próby (w zakresie od 4 do 36 tygodni), podczas których pacjenci byli leczeni kwetiapiną, następnie randomizowano okres odstawienia, podczas którego pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup stosujących kwetiapinę lub placebo. U pacjentów randomizowanych do otrzymywania kwetiapiny, średni przyrost masy ciała w okresie otwartej próby wynosił 2,56 kg, a do 48 tygodnia okresu randomizowanego, średni przyrost masy ciała wynosił 3,22 kg, w porównaniu z wyjściową wartością okresu otwartej próby. U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej placebo, średni przyrost masy ciała w okresie otwartej próby wynosił 2,39 kg, a od 48 tygodnia okresu randomizowanego średni wzrost masy ciała wynosił 0,89 kg, w porównaniu z wyjściową wartością okresu otwartej próby.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo wśród pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychiatrycznymi związanymi z demencją, częstość występowania niepożądanych mózgowo naczyniowych zdarzeń na 100 pacjentolat nie była większa u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów przyjmujących 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 jednorazowej zmiany wartości liczby neutrofilów do  $<1,5 \times 10^9/l$  wynosiła 1,9% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę i 1,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania zmian do wartości  $>0,5 - <1,0 \times 10^9/l$  była taka sama (0,2%) u pacjentów leczonych kwetiapiną, jak u pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z aktywnym komparatorem) u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  częstość wystąpienia przynajmniej jednorazowej zmiany wartości liczby neutrofilów do wartości  $<1,5 \times 10^9/l$  wynosiła 2,9% i do wartości  $<0,5 \times 10^9/l$  wynosiła 0,21% u pacjentów leczonych kwetiapiną.

Podczas leczenia kwetiapiną występowało zależne od dawki zmniejszenie stężenia hormonów tarczycy. Częstość występowania zmian stężenia TSH wynosiła 3,2% w przypadku kwetiapiny w porównaniu do 2,7% w grupie placebo. Częstość występowania wzajemnych, potencjalnie klinicznie istotnych zmian stężenia zarówno  $T_3$  lub  $T_4$ , jak i TSH w tych badaniach była rzadka, a obserwowane zmiany stężenia hormonów tarczycy nie były związane z klinicznymi objawami niedoczynności tarczycy. Maksymalne zmniejszenie całkowitej oraz wolnej  $T_4$  było obserwowane w pierwszych sześciu tygodniach leczenia kwetiapiną, bez dalszego spadku w toku długotrwałego leczenia. W około 2/3 wszystkich przypadków zaprzestanie leczenia kwetiapiną skutkowało odwróceniem skutków działania leku na stężenie całkowitej i wolnej  $T_4$ , niezależnie od czasu trwania leczenia.

#### Zaćma/zmętnienie soczewki

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi, w którym oceniano wpływ kwetiapiny na powstawanie zaćmy (200-800 mg na dobę) w porównaniu z rysperydonem (2-8 mg), odsetek pacjentów ze zwiększonym stopniem zmętnienia soczewek nie był większy w grupie leczonej kwetiapiną (4%) w porównaniu z grupą otrzymującą rysperydon (10%); pacjenci otrzymywali badane leki przez okres co najmniej 21 miesięcy.

#### Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo kwetiapiny oceniano w 3-tygodniowym kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym leczenia manii (n = 284 pacjentów z USA, w wieku 10-17 lat). U około 45% pacjentów dodatkowo zdiagnozowano ADHD. Ponadto przeprowadzono 6-tygodniowe kontrolowane placebo badanie dotyczące leczenia schizofrenii (n = 222 pacjentów w wieku 13-17 lat). Z obu badań wykluczono pacjentów, którzy nie zareagowali na leczenie kwetiapiną. Leczenie kwetiapiną rozpoczynano od dawki 50 mg na dobę, w drugim dniu dawkę zwiększono do 100 mg na dobę, następnie dawkę zwiększano do dawki docelowej (w leczeniu manii: 400-600 mg na dobę; w leczeniu schizofrenii: 400-800 mg na dobę) zwiększając dawkę o 100 mg na dobę, w dwóch lub trzech dawkach.

W badaniu dotyczącym leczenia manii różnica w średniej zmianie LS (algorytm najmniejszych kwadratów) w stosunku do wartości wyjściowych w całkowitej skali *Young Mania Rating Scale* - YMRS (grupa aktywna minus grupa placebo) wynosiła -5,21 dla kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę oraz -6,56 dla kwetiapiny w dawce 600 mg na dobę. Wskaźnik pacjentów reagujących na leczenie (poprawa wyniku w skali YMRS o  $\geq 50\%$ ) wynosił 64% dla kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę, 58% dla kwetiapiny w dawce 600 mg na dobę i 37% dla grupy otrzymującej placebo.

W badaniu dotyczącym schizofrenii różnica średniej zmiany LS w stosunku do wartości wyjściowych dla całkowitego wyniku w skali PANSS (grupa aktywna minus grupa placebo) wynosiła -8,16 dla kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę i -9,29 dla kwetiapiny w dawce 800 mg na dobę. Stosowanie niskich dawek kwetiapiny (400 mg na dobę), jak również dawek wysokich (800 mg na dobę), nie okazało się skuteczniejsze niż placebo w odniesieniu do pacjentów, u których uzyskano redukcję o  $\geq 30\%$  całkowitego wyniku w skali PANSS w stosunku do wartości wyjściowych. Zarówno w przypadku badań dotyczących manii, jak i schizofrenii stosowanie wyższych dawek związane było z niższym wskaźnikiem odpowiedzi.

W trzecim krótkoterminowym kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej skuteczność nie została udowodniona.

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

### ***Bezpieczeństwo kliniczne***

W opisanych powyżej krótkoterminowych badaniach pediatrycznych z zastosowaniem kwetiapiny, wskaźniki występowania objawów pozapiramidowych w grupie aktywnej względem placebo wynosiły 12,9% w porównaniu z 5,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 3,6% względem 1,1% w badaniu dotyczącym manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, i 1,1% w porównaniu z 0% w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Wskaźniki przyrostu masy ciała o  $\geq 7\%$  od wyjściowej masy ciała w grupie aktywnej względem placebo wynosiły 17% w porównaniu z 2,5% w badaniach dotyczących schizofrenii i manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, i 13,7% w porównaniu z 6,8% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Wskaźniki zdarzeń związanych z samobójstwem w grupie aktywnej względem placebo wynosiły 1,4% w porównaniu z 1,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 1,0% względem 0% w badaniu dotyczącym manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, i 1,1% w porównaniu z 0% w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Podczas przedłużonej fazy obserwacji po zakończeniu leczenia w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej zaobserwowano dwa dodatkowe zdarzenia związane z samobójstwem; w chwili zdarzenia jeden z pacjentów przyjmował kwetiapinę.

### ***Bezpieczeństwo długoterminowe***

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskano z 26-tygodniowego otwartego badania stanowiącego kontynuację badań krótkoterminowych (n = 380 pacjentów), z zastosowaniem kwetiapiny w dawkach od 400 mg do 800 mg na dobę, dostarczyło dodatkowych danych na temat bezpieczeństwa. U dzieci i młodzieży zgłaszano wzrost ciśnienia krwi, natomiast zwiększenie apetytu, objawy pozapiramidowe oraz podwyższenie stężenia prolaktyny w surowicy obserwowano z większą częstością u dzieci i młodzieży niż u dorosłych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 4.8). W odniesieniu do przyrostu masy ciała, po uwzględnieniu korekty względem prawidłowego wzrostu w dłuższym czasie, jako miarę zmiany istotnej klinicznie uznano zwiększenie wskaźnika masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI) o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego w stosunku do wartości wyjściowych wskaźnika. U 18,3% pacjentów leczonych kwetiapiną przez co najmniej 26 tygodni powyższe kryterium zostało spełnione.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym kwetiapina jest dobrze wchłaniana i w dużym stopniu metabolizowana. Przyjmowanie z pokarmem nie ma istotnego wpływu na biodostępność kwetiapiny. Ustabilizowane maksymalne stężenie molowe czynnego metabolitu - norkwetiapiny wynosi 35% stężenia kwetiapiny.

Farmakokinetyki kwetiapiny i norkwetiapiny są liniowe w zakresie zatwierdzonych dawek.

### Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

### Metabolizm

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu znakowanej radioizotopem kwetiapiny w postaci niezmienionej wydalane jest z moczem i kałem mniej niż 5% podanej substancji. Badania *in vitro* wykazały, że głównym enzymem z układu enzymatycznego

cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest izoenzym CYP 3A4. Norkwetiapina jest wytwarzana i usuwana głównie przez CYP3A4.

Około 73% radioaktywności wykrywane jest w moczu, a 21% w kale.

Ustalono, że kwetiapina i kilka jej metabolitów (włączając norkwetiapinę) są słabymi inhibitorami aktywności ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 *in vitro*. Inhibicję CYP *in vitro* obserwuje się tylko w stężeniach około 5 do 50 razy większych niż obserwowane u ludzi w zakresie dawek od 300 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 indukować enzymy cytochromu P450. W celowanym badaniu interakcji u pacjentów z zaburzeniami psychiatrycznymi nie stwierdzono jednak zwiększenia aktywności cytochromu P 450 po podaniu kwetiapiny.

#### Eliminacja

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

#### Specjalne grupy pacjentów

##### **Płeć**

Nie stwierdza się różnic kinetyki kwetiapiny u mężczyzn i kobiet.

##### **Pacjenci w podeszłym wieku**

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

##### **Zaburzenia czynności nerek**

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

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

Średnia wartość klirensu kwetiapiny w osoczu zmniejsza się o około 25% u osób z rozpoznanymi zaburzeniami czynności wątroby (stabilna postać poalkoholowej marskości wątroby). Ponieważ kwetiapina jest w dużym stopniu metabolizowana w wątrobie, należy oczekiwać zwiększonego stężenia kwetiapiny w osoczu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Może być konieczne dostosowanie dawki leku w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2).

##### **Dzieci i młodzież**

Przeanalizowano dane z badań farmakokinetycznych przeprowadzonych z udziałem 9 dzieci w wieku 10–12 lat i 12 młodych pacjentów, leczonych ustaloną dawką kwetiapiny wynoszącą 400 mg dwa razy na dobę. W stanie stacjonarnym znormalizowane względem dawki stężenia kwetiapiny w osoczu u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) były na ogół zbliżone do wartości mierzonych u dorosłych, chociaż C<sub>max</sub> u dzieci było w górnej granicy zakresu obserwowanego u dorosłych. Wartości AUC i C<sub>max</sub> dla czynnego metabolitu – norkwetiapiny, były wyższe o około (odpowiednio) 62% i 49% u dzieci (w wieku 10–12 lat) oraz 28% i 14% u młodzieży (w wieku 13–17 lat), w porównaniu z osobami dorosłymi.

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

W badaniach *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono oznak genotoksyczności. W badaniach laboratoryjnych u zwierząt po dawkach mogących mieć znaczenie kliniczne obserwowano następujące zmiany, które jak dotychczas nie zostały potwierdzone w długoterminowych badaniach klinicznych:

U szczurów obserwowano odkładanie pigmentu w tarczycy; u makaków jawajskich występowała hipertrofia komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego, zmniejszenie stężenia T<sub>3</sub> w osoczu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny oraz zmniejszenie liczby krwinek białych i czerwonych; u psów zmętnienie soczewki oraz zaćmę (patrz punkt 5.1).

W badaniu toksycznego oddziaływania na zarodek i płód u królików obserwowano zwiększoną częstość występowania zagięcia nadgarstkowego/stępowego. Zaburzenie to występowało w obecności wyraźnego oddziaływania kwetiapiny na organizm matki, przejawiającego się zmniejszonym przyrostem masy ciała ciężarnej samicy. Działania te były wyraźnie widoczne dla poziomu ekspozycji u samicy podobnego lub nieco większego niż występujący u ludzi podczas stosowania maksymalnej dawki terapeutycznej. Znaczenie tej obserwacji dla stosowania kwetiapiny u ludzi jest nieznane.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### **Rdzeń tabletki Bonogren 25 mg:**

Hypromeloza 2910

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)

Magnezu stearynian

Celuloza mikrokrystaliczna pH 102

Talk

Krzemionka koloidalna bezwodna

#### **Otoczka tabletki Bonogren 25 mg:**

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Hypromeloza 2910

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 400

Żółcień pomarańczowa (E110)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

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

Blistry PVC/aluminium

Opakowania:

10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 i 240 tabletek (w blisterach po 10 tabletek)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych wymagań.

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

Vipharm S.A.

ul. A. i F. Radziwiłłów 9

05-850 Ożarów Mazowiecki

tel.: (+4822) 679 5135

fax: (+4822) 678 92 87

e-mail: [vipharm@vipharm.com.pl](mailto:vipharm@vipharm.com.pl)

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

15759

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

10.07.2009/ 01.07.2014

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

14.10.2016