

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO  
POD WZGŁEDEM  
MERYTORYCZNYM

2010 -11- 19

### 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: 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 powlekane

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

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt 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 odpowiadającymi klinicznie na leczenie kwetiapią.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Spożywanie posiłków nie wpływa na wchłanianie leku.

##### Dorośli

##### Leczenie schizofrenii

W leczeniu schizofrenii produkt 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), 300 mg (dzień 4).

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

##### Leczenie epizodów maniakalnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej

W leczeniu epizodów maniakalnych związanych z chorobą dwubiegunową produkt 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), 400 mg (dzień 4). Następnie dawka może być zwiększana maksymalnie o 200 mg na dobę do dawki dobowej wynoszącej 800 mg w szóstym dniu leczenia.

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

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

Produkt Bonogren należy podawać raz na dobę przed snem. Całkowita dawka dobowa 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 jest podawanie 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarza doświadczonego w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. Badania kliniczne wykazały, że u niektórych pacjentów w razie problemów z tolerancją można rozważyć zmniejszenie dawki do minimum 200 mg.

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

W celu zapobiegania nawrotom epizodów manii, mieszanych lub depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, którzy odpowiedzieli na leczenie kwetiapiną, należy kontynuować leczenie tą samą dawką. Dawka może być następnie modyfikowana, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta, w zakresie od 300 do 800 mg, podawana dwa razy na dobę. Ważne, aby w leczeniu podtrzymującym stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

#### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z tej grupy wiekowej, szczególnie na początku leczenia. Zależnie od reakcji pacjenta i tolerancji, zwiększanie dawki należy spowolnić, a dobową dawkę terapeutyczną zmniejszyć w stosunku do dawki stosowanej u młodszych pacjentów. Średni klirens nerkowy kwetiapiny zmniejszył się u pacjentów w podeszłym wieku 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**

Produkt Bonogren nie jest zalecany do stosowania 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 dostosowywania dawki.

#### **Zaburzenia czynności wątroby**

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Należy, zatem zachować ostrożność podczas stosowania produktu Bonogren u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie podawania leku. U pacjentów ze stwierdzonym zaburzeniem czynności wątroby początkowa dawka powinna wynosić 25 mg/dobę. Dawka powinna być zwiększana codziennie o 25 do 50 mg/dobę aż do uzyskania skutecznej dawki, zależnie od reakcji klinicznej pacjenta i tolerancji leczenia.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na kwetiapinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego.

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

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

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

Produkt Bonogren nie jest zalecany dla dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, ze względu na brak danych wspierających zastosowanie w tej grupie wiekowej. W badaniach klinicznych wykazano, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa określonego u dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane u dzieci i młodzieży wystąpiły z większą częstością niż u dorosłych (zwiększenie apetytu, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy i objawy pozapiramidowe) i zidentyfikowano jedno działanie niepożądane, którego nie obserwowano wcześniej w badaniach w grupie dorosłych (wzrost ciśnienia tętniczego krwi). U dzieci i młodzieży zaobserwowano również zmiany w badaniach czynności tarczycy.

Ponadto, brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci i młodzieży dłuższego niż 26 tygodnie, odnośnie wzrostu i dojrzewania. Nie jest znany długoterminowy wpływ na rozwój poznawczy i behawioralny.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży, stosowanie kwetiapiny wiązało się ze zwiększeniem (w porównaniu z placebo) częstości występowania objawów pozapiramidowych (ang. *extrapyramidal symptoms*, EPS) u chorych na schizofrenię i manię dwubiegunową (patrz punkt 4.8).

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

Depresja w chorobie afektywnej dwubiegunowej jest związana ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstw (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjenci powinni być w tym czasie ściśle monitorowani. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

W badaniach klinicznych u pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej zaobserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z samobójstwem u młodych osób dorosłych poniżej 25 roku życia, którzy byli leczeni kwetiapiną w porównaniu do osób otrzymujących placebo (odpowiednio 3,0% vs 0 %).

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

##### **Senność:**

Leczenie kwetiapiną związane jest z sennością i objawami z nią związanymi, takimi jak uspokojenie polekowe (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych podczas leczenia pacjentów z depresją dwubiegunową, objawy te pojawiały się zazwyczaj w ciągu 3 pierwszych dni leczenia i miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci z depresją dwubiegunową 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.

##### **Układ sercowo-naczyniowy:**

Produkt Bonogren należy ostrożnie stosować u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyń krwionośnych mózgu, a także w przypadku innych stanów predysponujących do niskiego ciśnienia tętniczego. Kwetiapina może powodować ortostatyczne spadki ciśnienia, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki, dlatego też należy rozważyć zmniejszenie dawki lub stopniowe jej dostosowanie w razie wystąpienia objawów niedociśnienia.

### **Napady drgawkowe:**

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy w częstości napadów drgawkowych u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z padaczką w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

### **Objawy pozapiramidowe:**

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

### **Dyskineza późna:**

W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych dyskinezy późnej należy rozważyć zmniejszenie dawki leku lub przerwanie leczenia kwetiapiną (patrz punkt 4.8). Objawy dyskinezy późnej mogą się nasilić, a nawet pojawić się po zakończeniu leczenia (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 ich wystąpienia należy przerwać leczenie produktem Bonogren i zastosować odpowiednie leczenie.

### **Ciężka neutropenia:**

W badaniach klinicznych z kwetiapiną niezbyt często zgłaszano wystąpienie ciężkiej neutropenii (zawartość krwinek białych obojętnochłonnych we krwi  $<0,5 \times 10^9/l$ ). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła w ciągu kilku miesięcy od rozpoczęcia terapii kwetiapiną, ale nie ustalono oczywistego związku z dawką leku. Po wprowadzeniu do obrotu produktów leczniczych zawierających kwetiapinę, leukopenia i (lub) neutropenia prowadziła do zakończenia leczenia kwetiapiną. Do możliwych czynników ryzyka związanych z neutropenią należą: uprzednie zmniejszenie liczby krwinek białych (WBC) oraz neutropenia polekowa w wywiadzie. U pacjentów, u których liczba krwinek białych obojętnochłonnych wynosi  $<1,0 \times 10^9/l$ , leczenie kwetiapiną należy przerwać. Pacjentów należy obserwować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zakażenia i liczby krwinek białych obojętnochłonnych (dopóki nie przekroczą  $1,5 \times 10^9/l$ ) (patrz punkt 5.1).

### **Interakcje:**

Patrz także punkt 4.5.

W razie zastosowania produktu leczniczego Bonogren jednocześnie z lekami silnie indukującymi enzymy wątrobowe, np. karbamazepiną bądź fenytoiną, może się wyraźnie zmniejszyć stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność terapii kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących leki pobudzające działanie enzymów wątrobowych, leczenie kwetiapiną można rozpocząć wyłącznie, jeśli lekarz stwierdzi, że korzyść z przyjmowania kwetiapiny przewyższa ryzyko wycofania tych leków. Istotne jest, by wszelkie zmiany dotyczące leków indukujących enzymy wątrobowe następowały stopniowo oraz by w razie potrzeby zastąpiono te leki lekami nieindukującymi enzymów wątrobowych (np. walproinian sodu).

### **Hiperglikemia:**

Podczas leczenia kwetiapiną zgłaszano przypadki hiperglikemii lub zaostrzenie objawów stwierdzonej uprzednio cukrzycy. U pacjentów z cukrzycą w wywiadzie oraz zagrożonych cukrzycą zaleca się odpowiednie kontrolowanie wszystkich parametrów (patrz również punkt 4.8).

### **Lipidy:**

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

#### **Ryzyko zmian metabolicznych:**

Ze względu na obserwowane w badaniach klinicznych zmiany masy ciała, stężenia glukozy we krwi (patrz hiperglikemia) i stężenia lipidów, możliwe jest pogorszenie profilu ryzyka zmian metabolicznych u poszczególnych pacjentów, co należy odpowiednio leczyć (patrz punkt 4.8).

#### **Wydłużenie odstępu QT:**

W badaniach klinicznych oraz podczas leczenia kwetiapiną zgodnie ze wskazaniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, nie wykazano trwałego zwiększenia odstępu QT związanego ze stosowaniem kwetiapiny. Jednak po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu, odnotowano wydłużenie odstępu QT po dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) i po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, przepisując kwetiapinę pacjentom z chorobą sercowo-naczyniową lub wydłużonymi odstępami QT w wywiadzie rodzinnym. Należy również zachować ostrożność w przypadku przepisywania kwetiapiny z lekami, które powodują zwiększenie odstępów QT, oraz równocześnie z lekami neuroleptycznymi, szczególnie u osób w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego QT, zastoinową niewydolnością serca, hipertrofią serca, hipokaliemią bądź hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

#### **Wycofanie 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 lub dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

#### **Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą powiązaną z demencją:**

Produkt leczniczy Bonogren jest niewskazany dla osób leczonych z powodu psychozy powiązanej z demencją.

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo przeprowadzonych na populacji pacjentów cierpiących na demencję, przyjmujących nietypowe leki przeciwpsychotyczne stwierdzono trzykrotnie zwiększone ryzyko działań niepożądanych naczyniowo-mózgowych. Mechanizm tego zwiększenia ryzyka jest nieznany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka u pacjentów przyjmujących inne leki przeciwpsychotyczne lub w innych populacjach pacjentów. U pacjentów zagrożonych udarem produkt leczniczy Bonogren należy stosować z zachowaniem ostrożności.

Metaanaliza nietypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała u pacjentów w podeszłym wieku, cierpiących na psychozy powiązane z demencją, zwiększone ryzyko śmierci, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Jednakże dwa 10-tygodniowe badania kontrolowane placebo na tej samej populacji pacjentów (n = 710), średnia wieku: 83 lata (zakres: 56-99 lat), wykazały częstość zgonów u pacjentów leczonych kwetiapiną 5,5% w stosunku do 3,2% w grupie kontrolowanej placebo. Pacjenci objęci tymi badaniami zmarli z różnych innych powodów, zgodnie z przewidywaniami dla tej populacji. Dane te nie wskazują związku przyczynowo-skutkowego między leczeniem kwetiapiną a zgonami pacjentów cierpiących na demencję.

#### **Zaburzenia przelykania:**

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

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

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żylny choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka zakrzepicy z zatorami w układzie

żylnym, z tego względu przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem leczniczym Bonogren należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

**Laktoza:**

Tabletki produktu leczniczego Bonogren zawierają laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadkimi problemami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktozy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni zażywać tego leku.

Jeden ze składników produktu leczniczego Bonogren 25 mg, żółcień pomarańczowa (E 110) może powodować reakcje uczuleniowe.

**Informacje dodatkowe:**

Dane na temat stosowania kwetiapiny w połączeniu z solą sodową kwasu walproinowego lub litem w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów manii są ograniczone; niemniej jednak, terapia połączona była dobrze tolerowana (patrz punkt 4.8 oraz 5.1). Dane wykazywały działanie addytywne w trzecim tygodniu.

**4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Kwetiapina oddziałuje na ośrodkowy układ nerwowy, należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Bonogren w połączeniu z innymi lekami, które również oddziałują na ośrodkowy układ nerwowy oraz z alkoholem.

Głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest CYP 3A4. W badaniu interakcji przeprowadzonym na zdrowych ochotnikach, równoczesne podawanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem, inhibitorem CYP3A4, spowodowało 5- do 8-krotnego zwiększenie ekspozycji układowej (stężenia kwetiapiny w osoczu, mierzonej jako AUC). Dlatego jednoczesne podawanie kwetiapiny z inhibitorami CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się równoczesnego stosowania kwetiapiny z sokiem grejpfrutowym.

Jednak w badaniach klinicznych z zastosowaniem dawek wielokrotnych, prowadzonych w celu ustalenia farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed leczeniem i podczas leczenia karbamazepiną (lekiem pobudzającym enzymy wątrobowe), jednoczesne podanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Powodowało to zmniejszenie ekspozycji układowej na kwetiapinę (mierzonej jako AUC) do średnio 13% ekspozycji występującej po podaniu samej kwetiapiny; u niektórych pacjentów obserwowano jeszcze silniejszy efekt. W wyniku 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), także powoduje znaczące zwiększenie klirensu kwetiapiny o ok. 450%. U pacjentów otrzymujących leki pobudzające enzymy wątrobowe, rozpoczęcie leczenia kwetiapiną może nastąpić wyłącznie wtedy, kiedy lekarz stwierdzi, że korzyść z przyjmowania kwetiapiny przewyższa ryzyko wycofania leków pobudzających enzymy wątrobowe. Ważne, by wszelkie zmiany w związku z lekami pobudzającymi enzymy wątrobowe następowały stopniowo, oraz by w razie potrzeby zastąpiono te leki lekami niepobudzającymi enzymów (np. walproinianem sodu) (patrz również punkt 4.4).

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

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

Parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się w przypadku jednoczesnego zastosowania cymetydyny.

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

Parametry farmakokinetyczne walproinianu sodu i kwetiapiny nie zmieniają się w stopniu istotnym klinicznie po jednoczesnym ich zastosowaniu.

Nie przeprowadzono sformalizowanych badań interakcji z powszechnie stosowanymi lekami na choroby układu naczyniowo-sercowego.

Zalecana jest jednak ostrożność w razie jednoczesnego stosowania kwetiapiny z lekami powodującymi zaburzenia równowagi elektrolitycznej lub zwiększającymi odstęp QT.

#### **4.6 Cięża i laktacja**

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania kwetiapiny u kobiet w okresie ciąży nie zostały potwierdzone. Do chwili obecnej w badaniach prowadzonych na zwierzętach nie odnotowano szkodliwości leku, choć nie badano jeszcze wpływu kwetiapiny na rozwój narządu wzroku płodu. Dlatego produkt można stosować w okresie ciąży tylko wówczas, gdy korzyści dla matki są większe niż ryzyko dla płodu. Obserwowano objawy odstawienia u noworodków, których matki podczas ciąży przyjmowały kwetiapinę.

Nie wiadomo, w jakim stopniu kwetiapina przenika do mleka kobiecego. Kobietom karmiącym piersią należy zatem doradzać, żeby unikały karmienia piersią podczas stosowania produktu leczniczego Bonogren.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Ze względu na wpływ kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy, nie zaleca się wykonywania czynności wymagających zwiększonej uwagi. Dlatego pacjentom odradza się prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, dopóki nie zostanie ustalona indywidualna podatność na dekoncentrujące działanie leku.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas stosowania kwetiapiny to: senność, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, umiarkowana astenia, zaparcia, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne i niestrawność.

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, w trakcie leczenia produktem leczniczym Bonogren mogą wystąpić: zwiększenie masy ciała, omdlenia, złośliwy zespół neuroleptyczny, leukopenia, neutropenia, obrzęki obwodowe.

Poniższa tabela przedstawia częstość działań niepożądanych występujących podczas leczenia kwetiapią, zgodnie z zaleceniami Rady Międzynarodowych Towarzystw Medycznych CIOMS (CIOMS III Grupa Robocza; 1995).

Częstość występowania działań niepożądanych jest określona w następujący sposób: 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  $< 1/1000$ ) oraz bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

---

#### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

Często: Leukopenia<sup>1</sup>  
Niezbyt często: Eozynofilia, trombocytopenia  
Częstotliwość nieokreślona: Neutropenia<sup>1</sup>

---

#### **Zaburzenia układu immunologicznego**

Niezbyt często: Nadwrażliwość  
Bardzo rzadko: Reakcja anafilaktyczna<sup>6</sup>

---

#### **Zaburzenia endokrynologiczne**

Często: Hiperprolaktynemia<sup>16</sup>

---

#### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

Często: Zwiększenie apetytu  
Bardzo rzadko: Cukrzyca<sup>1,5,6</sup>

---

#### **Zaburzenia psychiatryczne:**

Często: Złe sny i koszmary senne

---

#### **Zaburzenia układu nerwowego**

Bardzo często: Zawroty głowy<sup>4,17</sup>, senność<sup>2,17</sup>, ból głowy  
Często: Omdlenia<sup>4,17</sup>, objawy pozapiramidowe<sup>1,13</sup>, zaburzenia mowy  
Niezbyt często: Padaczka<sup>1</sup>, zespół niespokojnych nóg, dyskineza późna<sup>1,6</sup>

---

#### **Zaburzenia serca**

Często: Tachykardia<sup>4</sup>

---

#### **Zaburzenia wzrokowe**

Często: Niewyraźne widzenie

---

#### **Zaburzenia naczyniowe**

Często: Niedociśnienie ortostatyczne<sup>4,17</sup>

---

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

Często: Zapalenie błony śluzowej nosa

---

#### **Zaburzenia żołądka i jelit**

Bardzo często: Suchość błony śluzowej jamy ustnej  
Często: Zaparcia, niestrawność  
Niezbyt często: Zaburzenia przełykania<sup>8</sup>

---

#### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Rzadko: Żółtaczka<sup>6</sup>  
Bardzo rzadko: Zapalenie wątroby<sup>6</sup>

---

#### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Bardzo rzadko: Obrzęk naczynioruchowy<sup>6</sup>, zespół Stevensa-Johnsona<sup>6</sup>

---

### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: Priapizm, mlekotok

### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Objawy odstawienne<sup>1, 8, 10</sup>

Często: Umiarkowana astenia, obrzęki obwodowe, drażliwość

Rzadko: Złośliwy zespół neuroleptyczny<sup>1</sup>

### Badania diagnostyczne

Bardzo często: Zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy<sup>9, 11</sup>,  
zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego we krwi (głównie cholesterolu LDL)<sup>12</sup>, zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL<sup>18</sup>,  
zwiększenie masy ciała<sup>9</sup>

Często: Zwiększenie stężenia aminotransferaz (AlAT, AspAT) w surowicy<sup>3</sup>,  
zmniejszona liczba krwinek białych obojętnochłonnych, zwiększone stężenie glukozy świadczące o hiperglikemii<sup>7</sup>

Niezbyt często: Zwiększenie aktywności GGT<sup>3</sup>, zmniejszenie liczby płytek krwi<sup>14</sup>  
wydłużenie odstępu QT<sup>1, 13, 19</sup>

Rzadko: Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi<sup>15</sup>, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa<sup>1</sup>

1. Patrz punkt 4.4
2. Może wystąpić senność, zazwyczaj w ciągu dwóch pierwszych tygodni leczenia i zasadniczo ustępuje wraz z kontynuacją leczenia produktem leczniczym Bonogren.
3. U niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę zaobserwowano bezobjawowy wzrost aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) w surowicy oraz aktywności enzymu gamma-GT.
4. Jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych blokujących receptory alfa adrenergiczne, Bonogren 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. W bardzo rzadkich przypadkach odnotowano zaostrzenie objawów uprzednio stwierdzonej cukrzycy.
6. Obliczenie częstości niniejszych działań niepożądanych zostało dokonane jedynie w oparciu o dane po wprowadzeniu produktu do obrotu.
7. Przymanjmniej raz stężenie glukozy na czczo  $\geq 7,0$  mmol/l lub stężenie glukozy nie na czczo  $\geq 11,1$  mmol/l.
8. Wzrost częstości zaburzeń przełykania związany ze stosowaniem kwetiapiny w porównaniu do placebo obserwowano jedynie w badaniach klinicznych depresji dwubiegunowej
9. W oparciu o  $>7\%$  wzrost masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej. Występuje głównie w pierwszych tygodniach leczenia u osób dorosłych.
10. Najczęściej występującymi objawami odstawienia stwierdzanymi w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych 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.
11. Przymanjmniej raz trójglicerydy 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.
12. Przymanjmniej raz cholesterol  $\geq 240$  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. 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).
13. Patrz poniższy tekst
14. Przymanjmniej raz płytki krwi  $\leq 100 \times 10^9/l$ ,

15. Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi zgłaszane w badaniach klinicznych, niezwiązane ze złośliwym zespołem neuroleptycznym.
16. Stężenie prolaktyny (pacjenci >18 lat): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) mężczyźni; >30 µg/l (>1304,34 pmol/l) kobiety, w dowolnym momencie.
17. Może prowadzić do upadków.
18. Cholesterol HDL: <40 mg/dl (1,025 mmol/l) mężczyźni, <50 mg/dl (1,282 mmol/l) kobiety w dowolnym momencie.
19. Częstość występowania u pacjentów z przesunięciem QTc z <450 ms do >450 ms, z wzrostem > 30 msek. W badaniach kontrolowanych placebo z użyciem kwetiapiny, średnie zmiany i częstość występowania u pacjentów z przesunięciem odcinka QTc do poziomu wartości istotnej klinicznie jest podobny w grupie stosującej kwetiapinę i placebo.

Podczas stosowania leków neuroleptycznych zgłaszano przypadki wydłużonego odstępu QT, niemiarowości komorowej, nagłej niespodziewanej śmierci, zatrzymania akcji serca, „torsades de pointes” uznawane za działania wspólne dla tej grupy leków.

W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych w leczeniu schizofrenii i manii dwubiegunowej, łączna częstość objawów pozapiramidowych była podobna do stwierdzanej w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% dla kwetiapiny i 8,0% w grupie placebo; mania dwubiegunowa: 11,2% dla kwetiapiny i 11,4% dla placebo). W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych w leczeniu depresji dwubiegunowej łączna częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% dla kwetiapiny w porównaniu do 3,8% w grupie placebo, jednak częstość poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzi, zaburzeń pozapiramidowych, drżeń, dyskinez, dystonii, niepokoju, mimowolnych skurczów mięśni, pobudzenia psychoruchowego i sztywności mięśni) była na ogół niska i nie przekraczała 4% w żadnej z badanych grup.

Leczenie kwetiapiną było związane z niewielkim, zależnym od dawki, zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy we krwi, szczególnie T<sub>4</sub> i fT<sub>4</sub> (całkowitej i wolnej tyroksyny). Zmniejszenie to było największe w pierwszych dwóch do czterech tygodniach leczenia kwetiapiną, nie odnotowano dalszego zmniejszania podczas długotrwałego leczenia. Prawie we wszystkich przypadkach przerwanie leczenia kwetiapiną powodowało powrót stężenia całkowitej i wolnej tyroksyny do wartości prawidłowych, niezależnie od czasu trwania leczenia. Niewielkie zmniejszenia stężenia hormonów tarczycy T<sub>3</sub> i rT<sub>3</sub> (całkowitej i odwróconej trijodotyroniny) obserwowano tylko po stosowaniu dużych dawek produktu. Nie obserwowano zmian stężenia TBG ani zwiększenia stężenia TSH. Nie obserwowano również objawów klinicznych niedoczynności tarczycy.

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

Te same działania niepożądane opisane powyżej dla dorosłych dotyczą dzieci i młodzieży. Poniższa tabela zawiera podsumowanie działań niepożądanych, które występują częściej u chorych dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) niż w dorosłej populacji, jak i działania niepożądane, których nie stwierdzono w dorosłej populacji.

Częstość występowania działań niepożądanych jest określona w następujący sposób: 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  $< 1/1000$ ) oraz bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

---

#### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

Bardzo często: Zwiększenie apetytu

---

#### **Badania diagnostyczne**

Bardzo często: Zwiększenie stężenia prolaktyny<sup>1</sup>, zwiększenie ciśnienia krwi<sup>2</sup>

---

#### **Zaburzenia układu nerwowego**

Bardzo często: Objawy pozapiramidowe<sup>3</sup>

---

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

Często: Drażliwość<sup>4</sup>

---

1. Stężenie prolaktyny (pacjenci  $< 18$  lat):  $> 20$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 869,56$   $\text{pmol/l}$ ) mężczyźni;  $> 26$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 1130,428$   $\text{pmol/l}$ ) kobiety, w dowolnym momencie. Mniej niż u 1% pacjentów nastąpił wzrost prolaktyny do poziomu  $> 100$   $\text{g/l}$ .
2. Na podstawie zmian powyżej istotnych klinicznie wartości progowych (kryteria zaczerpnięte z Narodowego Instytutu Zdrowia) lub wzrostu powyżej 20 mmHg dla ciśnienia skurczowego lub  $> 10$  mmHg dla rozkurczowego ciśnienia krwi w dowolnym czasie w dwóch (3-6 tygodni) badaniach kontrolowanych placebo u dzieci i młodzieży.
3. Patrz punkt 5.1
4. Uwaga: częstość jest zgodna z obserwowaną u dorosłych, ale drażliwość może być związana z różnymi implikacjami klinicznymi u dzieci i młodzieży niż do osób dorosłych.

#### **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach klinicznych zgłoszono zgon po ostrym przedawkowaniu 13,6 g, a w badaniach obserwacyjnych po zażyciu dawki zaledwie 6 g kwetiapiny. Jednakże zgłoszono także przypadki przeżycia po ostrym przedawkowaniu kwetiapiny w dawce 30 g. W badaniach obserwacyjnych bardzo rzadko odnotowano przedawkowanie samej kwetiapiny powodujące śmierć, śpiączkę lub wydłużenie odstępu QT.

Pacjenci z uprzednio stwierdzoną ciężką chorobą serca i naczyń są szczególnie zagrożeni w razie przedawkowania (patrz punkt 4.4).

Na ogół objawy przedmiotowe i podmiotowe wynikały z zaostrzenia znanych skutków farmakologicznych leku, takich jak: senność i uspokojenie polekowe, tachykardia i obniżone ciśnienie.

Nie istnieje swoista odtrutka dla kwetiapiny. W razie ciężkiego zatrucia, należy uwzględnić możliwość zażycia kilku leków. Pacjent powinien być leczony w oddziale intensywnej terapii. Zaleca się uzyskać i utrzymać drożność dróg oddechowych, zapewnić odpowiednie natlenowanie i wentylację, monitorowanie i podtrzymywanie czynności układu sercowo-naczyniowego. Chociaż nie badano zapobiegania wchłaniania po przedawkowaniu, należy rozważyć płukanie żołądka (po zaintubowaniu, jeśli pacjent jest nieprzytomny) oraz podanie węgla aktywowanego wraz z lekiem przeczyszczającym.

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne.  
Kod ATC: N05A H04

#### *Mechanizm działania:*

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina oraz aktywny metabolit osocza ludzkiego, norkwetiapina, wchodzi w interakcje z wieloma receptorami neuroprzekazników w mózgu. Kwetiapina i jej aktywny metabolit norkwetiapina wykazują powinowactwo do receptora serotoninowego (5HT<sub>2</sub>) oraz do receptorów dopaminowych (D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub>). Połączenie antagonizmu receptorowego z większą selektywnością w kierunku receptorów 5HT niż receptorów D<sub>2</sub>, jest uznawane za przyczynę właściwości przeciwpsychotycznych i małej zdolności kwetiapiny do wywoływania niepożądanych objawów pozapiramidowych (EPS) w porównaniu do typowych leków przeciwpsychotycznych. Ponadto norkwetiapina wykazuje duże powinowactwo do przekaźnika noradrenalinowego (NET). Kwetiapina i norkwetiapina wykazują również duże powinowactwo do receptorów histaminowych i  $\alpha_1$ -adrenergicznych oraz mniejsze powinowactwo do receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych i serotoninowych 5HT<sub>1A</sub>. Powinowactwo do receptorów cholinergiczych muskarynowych lub benzodiazepinowych jest nieznaczne.

#### *Efekty farmakodynamiczne:*

Kwetiapina jest aktywna w testach aktywności przeciwpsychotycznej, takich jak odruch unikania. Blokuję również działanie agonistów dopaminowych, mierzone na podstawie zachowania lub elektrofizjologicznie, oraz podnosi zawartość metabolitów dopaminowych, neurochemiczny wskaźnik blokady receptora D<sub>2</sub>.

Z badań nieklinicznych, w których oceniano ryzyko wywołania objawów pozapiramidowych wynika, że kwetiapina wykazuje inne działanie niż standardowe leki przeciwpsychotyczne i ma nietypowy profil. Długotrwałe przyjmowanie kwetiapiny nie powoduje nadwrażliwości receptora dopaminowego D<sub>2</sub>. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie katalепtyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D<sub>2</sub>. Po długotrwałym podawaniu kwetiapina wykazuje selektywność wobec układu limbicznego - wywołuje blok depolaryzacyjny neuronów mezolimbicznych, lecz nie nigrostriatalnych, zawierających dopaminę. W następstwie doraźnego lub długotrwałego podawania, kwetiapina w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małp z rodzaju *Cebus* uwrażliwionych na haloperydol lub nieprzyjmujących wcześniej żadnych leków.

#### *Skuteczność kliniczna*

Wyniki trzech badań klinicznych z zastosowaniem różnych dawek kwetiapiny i kontrolowanych placebo przeprowadzonych na pacjentach cierpiących na schizofrenię nie wykazały różnic pomiędzy grupami leczonymi kwetiapiną i placebo w częstości występowania pozapiramidowych objawów niepożądanych lub w równoczesnym stosowaniu leków przeciwocholinergiczych. Badanie kliniczne kontrolowane placebo oceniające zastosowanie stałych dawek kwetiapiny w zakresie od 75 do 750 mg na dobę nie wykazało zwiększenia częstości objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków antycholinergiczych.

Wyniki czterech kontrolowanych placebo badań, w których oceniano dawki kwetiapiny do 800 mg/dobę w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów manii (w dwóch badaniach stosowano kwetiapinę w monoterapii, a w dwóch w terapii skojarzonej z solami litu lub walproinianem sodu) nie wykazały różnic między grupami leczonymi kwetiapiną i placebo pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków przeciwocholinergiczych.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u osób w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją, częstość mózgowo-naczyniowych działań niepożądanych na sto pacjentolat nie była większa u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów przyjmujących placebo.

W dwóch badaniach klinicznych w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów manii wykazano większą skuteczność w zmniejszaniu objawów manii w trzecim i dwunastym tygodniu kwetiapiny w monoterapii w porównaniu z placebo. Brak danych z badań długoterminowych pokazujących skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu nawrotom objawów manii lub depresji. Dane dotyczące stosowania skojarzonego kwetiapiny z kwasem walproinowym lub litem w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów manii w trzecim i szóstym tygodniu są ograniczone; jednakże terapia skojarzona była dobrze tolerowana. Dane wykazują efekt addytywny w trzecim tygodniu. Drugie badanie nie wykazało efektu addytywnego w 6 tygodniu.

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

W czterech ośmiotygodniowych badaniach klinicznych u pacjentów z epizodami depresji o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu choroby dwubiegunowej typu I i II, leczenie kwetiapiną w dawce 300 mg i 600 mg było znamienne lepsze niż stosowanie placebo w odniesieniu do wartości wyniku: średniej poprawy według skali MADRS i odpowiedzi zdefiniowanej jako przynajmniej 50% poprawy całkowitego wyniku w skali MADRS, w porównaniu do wartości wyjściowych. Nie stwierdzono różnicy w wielkości odpowiedzi pomiędzy grupami pacjentów otrzymujących kwetiapinę w dawce 300 mg i 600 mg.

Podczas przedłużonej obserwacji w dwóch z powyższych badań wykazano, że długotrwałe leczenie pacjentów odpowiadających na leczenie kwetiapiną w dawce 300 mg lub 600 mg było skuteczne, w porównaniu do placebo, w odniesieniu do objawów depresji, ale nie w odniesieniu do objawów maniakalnych.

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przeciwdziałania nawrotom zmienionego nastroju stosowano kwetiapinę w połączeniu z lekami stabilizującymi nastrój (normotymikami). U pacjentów z nastrojem maniakalnym, depresyjnym lub mieszanym, połączenie kwetiapiny i normotymiku wykazało większą skuteczność w porównaniu ze stosowaniem samego normotymiku pod względem wydłużenia czasu do nawrotu zmienionego nastroju (maniakalnego, depresyjnego lub mieszanego). Kwetiapinę podawano w dawce od 400 mg do 800 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych, w leczeniu skojarzonym z solami litu lub kwasem walproinowym.

Podczas jednego badania długookresowego (leczenie trwające do 2 lat) oceniającego zapobieganie nawrotom u pacjentów z epizodami manii, depresji lub zaburzeń mieszanych kwetiapina okazała się skuteczniejsza niż placebo w odniesieniu do wydłużenia czasu do nawrotu zmienionego nastroju (maniakalnego, depresyjnego lub mieszanego) u pacjentów z chorobą afektywną 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 wykazujących odpowiedź na leczenie kwetiapiną, porównując kontynuację leczenia kwetiapiną z przestawieniem na lit, stwierdzono, że zmiana na lit nie wiązała się z wydłużeniem czasu do wystąpienia epizodu zmiany nastroju.

Badania kliniczne wykazały, że kwetiapina jest skuteczna w leczeniu schizofrenii i manii, gdy podaje się ją dwa razy dziennie, choć jej farmakokinetyczny okres półtrwania wynosi ok. 7 godzin. Dane te potwierdziły wyniki badania emisyjnej tomografii pozytonowej (PET), które wykazało, że dla kwetiapiny farmakokinetyczny okres półtrwania receptorów 5HT<sub>2</sub> i D<sub>2</sub> wynosi nawet 12 godzin. Bezpieczeństwo i skuteczność dawek większych niż 800 mg na dobę nie były oceniane.

Długoterminowa skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu nawrotom schizofrenii nie została potwierdzona w badaniach klinicznych przeprowadzonych metodą ślepej próby. W badaniu otwartym u pacjentów cierpiących na schizofrenię, którzy wykazali początkową reakcję na leczenie, podczas

kontynuowania terapii, kwetiapina skutecznie utrzymywała poprawę stanu klinicznego, co świadczy o jej długoterminowej skuteczności.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby neutrofilów  $< 1,5 \times 10^9/l$  wynosiła 1,72% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę i 0,73% 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 jeden raz liczby neutrofilów  $< 0,5 \times 10^9/l$  wynosiła 0,21% u pacjentów leczonych kwetiapiną i 0% u pacjentów otrzymujących placebo, natomiast częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby neutrofilów między  $\geq 0,5$  i  $< 1,0 \times 10^9/l$  wynosiła 0,75% u pacjentów leczonych kwetiapiną i 0,11% u pacjentów otrzymujących placebo.

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

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 leczenia schizofrenii (n = 222 pacjentów w wieku 13-17 lat). Z obu badań wykluczono pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na kwetiapinę. Leczenie kwetiapiną rozpoczynano od dawki 50 mg/dobę, w drugim dniu dawkę zwiększono do 100 mg/dobę, następnie dawkę zwiększano do dawki docelowej (mania 400-600 mg/dobę; schizofrenia 400-800 mg/dobę) zwiększając ją o 100 mg/dobę dwa lub trzy razy na dobę.

Podczas badania dotyczącego manii różnica średniej zmiany LS (algorytm najmniejszych kwadratów) w stosunku do wartości wyjściowych w całkowitej skali *Young Mania Rating Scale* -YMRS (grupa aktywna minus 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, natomiast 37% dla grupy otrzymującej placebo.

Podczas badania dotyczącego schizofrenii różnica średniej zmiany LS w stosunku do wartości wyjściowych dla całkowitego wyniku w skali PANSS (grupa aktywna minus 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/dobę), jak również dawek wysokich (800 mg/dobę), nie okazało się skuteczniejsze niż placebo w odniesieniu do pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie o  $\geq 30\%$  całkowitego wyniku w skali PANSS w stosunku do wartości wyjściowych. Wyższe dawki dawały mniejszy wskaźnik odpowiedzi zarówno w przypadku manii, jak i schizofrenii.

Brak danych na temat utrzymania się efektu lub zapobiegania nawrotom choroby w tej grupie wiekowej.

Trwające 26 tygodni, otwarte przedłużenie badań krótkookresowych (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).

### **Objawy pozapiramidowe**

W krótkoterminowym kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem monoterapii w grupie młodzieży (13-17 lat) ze schizofrenią, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych dla kwetiapiny wynosiła 12,9% i 5,3% dla placebo, choć częstość poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzi, drzeń, zaburzeń pozapiramidowych, hipokinezy, niepokoju, pobudzenia psychoruchowego, sztywności mięśni, dyskinezy) nie przekraczały 4,1% niezależnie od grupy leczonej. W krótkoterminowym kontrolowanym placebo badaniu, z zastosowaniem monoterapii u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) z manią w chorobie dwubiegunowej, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 3,6% w grupie leczonej kwetiapiną i 1,1% dla

placebo. W długoterminowym badaniu otwartym u pacjentów ze schizofrenia i manią w przebiegu choroby dwubiegunowej, łączna częstość występowania EPS wynikającego z leczenia wynosiła 10%.

### **Zwiększenie masy ciała**

W krótkoterminowych badaniach klinicznych u dzieci (w wieku 10-17 lat), 17% pacjentów leczonych kwetiapiną i 2,5% pacjentów otrzymujących placebo zwiększyło masę ciała o  $\geq 7\%$ . Po uwzględnieniu korekty względem prawidłowego wzrostu w dłuższym okresie jako miarę zmiany istotnej klinicznie uznano zwiększenie o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego w stosunku do wartości wyjściowych wskaźnika masy ciała (BMI). U 18,3% pacjentów leczonych kwetiapiną przez co najmniej 26 tygodni powyższe kryterium zostało spełnione.

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

W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u dzieci chorych na schizofrenię, częstość zdarzeń związanych z samobójstwem wynosiła 1,4% (2/147) dla kwetiapiny i 1,3% (1/75) w grupie placebo, u pacjentów <18 roku życia. W krótkoterminowych badaniach kontrolowanych placebo u dzieci z manią w przebiegu choroby dwubiegunowej, częstość zdarzeń związanych z samobójstwem wyniosła 1,0% (2/193) dla kwetiapiny i 0% (0/90) w grupie placebo, u pacjentów <18 roku życia.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana i w dużym stopniu metabolizowana. Przyjmowanie z pokarmem nie ma znaczącego wpływu na biodostępność kwetiapiny. Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza. Ustabilizowane maksymalne stężenie molowe aktywnego metabolitu norkwetiapiny wynosi 35% tej wartości zaobserwowanej dla kwetiapiny. Średnie okresy półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i norkwetiapiny wynoszą odpowiednio 7 i 12 godzin.

Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa dla wszystkich zatwierdzonych dawek i nie różni się u mężczyzn i kobiet.

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

Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), jednak poszczególne wartości klirensu mieściły się w prawidłowym zakresie. Średnie molowe frakcje wolnej dawki kwetiapiny oraz aktywnego metabolitu kwetiapiny, norkwetiapiny, są wydalane w moczu w ilości mniejszej niż 5%.

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana przez wątrobę. Po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny w postaci niezmienionej wydalane jest z moczem i kałem mniej niż 5% podanej substancji. Około 73% radioaktywności wykrywane jest w moczu, a 21% w kale. Średni klirens kwetiapiny zmniejsza się o ok. 25% u osób ze stwierdzoną niewydolnością wątroby (stabilna marskość alkoholowa). Skoro kwetiapina jest w dużym stopniu metabolizowana przez wątrobę, u osób z uszkodzoną wątrobą można spodziewać się zwiększonego stężenia w osoczu. U takich pacjentów może być konieczne dopasowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Badania *in vitro* wykazały, że głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny z układu enzymatycznego cytochromu P450 jest izoenzym CYP 3A4. Norkwetiapina jest tworzona i eliminowana głównie przez CYP3A4.

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 co najmniej 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 na zwierzętach wynika, że kwetiapina może indukować enzymy cytochromu P450. W badaniu interakcji u pacjentów z zaburzeniami psychiatrycznymi nie stwierdzono jednak zwiększenia aktywności cytochromu P 450 po podaniu kwetiapiny.

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

Próbki do badań farmakokinetycznych pobrano od 9 dzieci w wieku 10-12 lat i 12 nastolatków, przyjmujących kwetiapinę w ilości 400 mg dwa razy na dobę, u których stężenie kwetiapiny we krwi osiągnęło stan stacjonarny. W stanie stacjonarnym znormalizowane względem dawki stężenia związku macierzystego, kwetiapiny, w osoczu u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) były na ogół podobne do wartości mierzonych u dorosłych, choć  $C_{max}$  u dzieci było w górnym zakresie wartości dla dorosłych. W porównaniu do dorosłych, AUC i  $C_{max}$  dla aktywnego metabolitu - norkwetiapiny - były wyższe w porównaniu do dorosłych o, odpowiednio, około 62% i 49% u dzieci (10-12 lat) i 28% i 14% u młodzieży (13-17 lat).

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

W badaniach *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono oznak genotoksyczności. W badaniach laboratoryjnych u zwierząt po klinicznie znaczącej ekspozycji obserwowano następujące zmiany, które jak dotąd nie zostały potwierdzone w długoterminowych badaniach klinicznych: u szczurów stwierdzano złogi pigmentu w tarczycy; u makaków jawajskich występowała hipertrofia komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego, zmniejszenie stężenia  $T_3$  w osoczu, zmniejszona zawartość hemoglobiny oraz zmniejszenie liczby krwinek białych i czerwonych; u psów zmętnienie soczewki oraz zaćmę. Biorąc pod uwagę niniejsze wyniki, należy rozważyć, czy korzyść z przyjmowania kwetiapiny przewyższa ryzyko związane z bezpieczeństwem terapii dla pacjenta.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### **Rdzeń tabletki:**

Hypromeloza 2910  
Wapnia wodorofosforan dwuwodny  
Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)  
Magnezu stearynian  
Celuloza mikrokrystaliczna pH 102  
Talk  
Krzemionka koloidalna bezwodna

#### **Otoczka tabletki 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 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

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

Vipharm S.A.

ul. Przewoźników 11

03-691 Warszawa

tel.: (+4822) 679 5135

fax: (+4822) 678 92 87

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

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

15459

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

2009-07-10

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

2010-11-19