

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

NANTARID, 25 mg, tabletki powlekane

### **2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Nantarid, 25 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera kwetiapiny fumaran w ilości odpowiadającej 25 mg kwetiapiny.

*Substancje pomocnicze:*

Jedna tabletki zawiera 1 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki powlekana

Nantarid, 25 mg, tabletki powlekane:

Okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane koloru brzoskwiniowego.

### **4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie schizofrenii.

Leczenie umiarkowanych i ciężkich epizodów maniakalnych. Nie wykazano, aby produkt Nantarid zapobiegał nawrotom epizodów maniakalnych lub depresyjnych (patrz punkt 5.1).

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Produkt Nantarid należy przyjmować dwa razy na dobę, z jedzeniem lub bez jedzenia.

*Dorośli:*

Leczenie schizofrenii:

Całkowita dawka dobową przez pierwsze 4 dni leczenia wynosi 50 mg kwetiapiny (Dzień 1.), 100 mg kwetiapiny (Dzień 2.), 200 mg kwetiapiny (Dzień 3.) oraz 300 mg kwetiapiny (Dzień 4.).

Od 4. dnia dawkę należy stopniowo zwiększać, aż do zwykle skutecznej dawki w zakresie od 300 do 450 mg kwetiapiny na dobę. W zależności od reakcji klinicznej i tolerancji pacjenta na lek dawkę można dostosowywać w zakresie od 150 do 750 mg kwetiapiny na dobę.

### ***Leczenie epizodów maniakałnych w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego:***

Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi 100 mg (Dzień 1.), 200 mg (Dzień 2.), 300 mg (Dzień 3.) oraz 400 mg (Dzień 4.). Następnie można dalej zwiększać dawkę do 800 mg kwetiapiny na dobę w 6. dniu, przy czym dawkę należy zwiększać o nie więcej niż 200 mg na dobę. W zależności od reakcji klinicznej i tolerancji pacjenta na lek dawkę można dostosowywać w zakresie od 200 mg do 800 mg kwetiapiny na dobę. Zwykle skuteczna dawka lecznicza wynosi od 400 do 800 mg na dobę.

### Pacjenci w podeszłym wieku:

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, produkt Nantarid należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym etapie leczenia. W zależności od reakcji klinicznej i tolerancji pacjenta na lek może być konieczne wolniejsze zwiększanie dawki niż u pacjentów młodszych oraz wybór mniejszej dawki terapeutycznej. U pacjentów w podeszłym wieku średni osoczowy klirens kwetiapiny jest o 30 do 50% mniejszy niż u młodszych pacjentów.

Nie zaleca się stosowania leku u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem.

### Dzieci i młodzież:

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Nantarid u dzieci i młodzieży.

### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Nie ma konieczności zmiany dawkowania leku u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Kwetiapina jest w dużym stopniu metabolizowana w wątrobie, dlatego produkt Nantarid należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie na początku leczenia.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg kwetiapiny na dobę. W zależności od reakcji klinicznej i tolerancji pacjenta dawkę należy zwiększać codziennie o 25 do 50 mg, aż do uzyskania skutecznej dawki.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Przeciwwskazane jest równoczesne podawanie takich inhibitorów izoenzymu 3A4 cytochromu P-450, jak inhibitory proteazy HIV, azolowe leki przeciwgrzybicze, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon (patrz punkt 4.5).

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

### Choroby układu sercowo-naczyniowego

Nantarid należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznanymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu lub innymi stanami predysponującymi do niedociśnienia tętniczego. Kwetiapina może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki leku. W takim przypadku należy rozważyć zmniejszenie dawki leku lub stopniowe zwiększanie dawki.

### Napady padaczkowe

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnic w częstości występowania napadów padaczkowych pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących kwetiapinę, a grupą otrzymującą placebo. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność stosując lek u pacjentów, u których występowały napady padaczkowe w wywiadzie.

### Pozapiramidowe zaburzenia ruchowe

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnic w częstości występowania pozapiramidowych zaburzeń ruchowych pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących kwetiapinę, w zalecanym zakresie dawek, a grupą otrzymującą placebo.

### Dyskinezy późne

W razie pojawienia się przedmiotowych i podmiotowych objawów dyskinez późnych, należy rozważyć możliwość zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia produktem Nantarid (patrz punkt 4.8).

### Złośliwy zespół neuroleptyczny

Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego jest związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym kwetiapiny (patrz punkt 4.8). Do objawów klinicznych należy hipertermia, zmiany stanu psychicznego, sztywność mięśni, niestabilność układu autonomicznego oraz zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W razie wystąpienia takich objawów należy przerwać podawanie produktu Nantarid i zastosować odpowiednie leczenie.

### Interakcje

Patrz również punkt 4.5.

Równoczesne podawanie kwetiapiny z silnymi lekami zwiększającymi aktywność enzymów wątrobowych, takimi jak karbamazepina czy fenytoina, znacznie zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu. Może to wpływać na skuteczność leczenia produktem Nantarid. Produkt Nantarid można podawać pacjentom leczonym lekami indukującymi enzymy wątrobowe jedynie w przypadku, gdy lekarz stwierdzi, iż potencjalne korzyści z leczenia produktem Nantarid przewyższają ryzyko związane z przerywaniem stosowania leków indukujących enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby wszelkie zmiany w leczeniu induktorami enzymów wątrobowych były przeprowadzane stopniowo. W razie potrzeby lek ten można zastąpić lekiem nie indukującym enzymów wątrobowych (np. walproinianem sodu).

### Hiperglikemia

Bardzo rzadko obserwowano przypadki hiperglikemii lub zaostrzenia istniejącej cukrzycy w trakcie leczenia kwetiapiną. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego u pacjentów z cukrzycą oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy (patrz punkt 4.8).

### Wydłużenie odstępu QT

Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT. W badaniach klinicznych i podczas stosowania zgodnie z SPC, nie wykazano związku stosowania kwetiapiny z trwałym wydłużeniem odstępu QT. Obserwowano jednak wydłużenie odstępu QT po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9).

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny z lekami mogącymi wydłużać odstęp QTc,

szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem serca, hipokaliemią lub hipomagnezemią. Należy unikać równoczesnego stosowania innych neuroleptyków.

#### Ostre reakcje odstawienne

Po nagłym przerwaniu podawania leków przeciwpsychotycznych, w tym kwetiapiny, obserwowano ostre objawy odstawienia, takie jak: nudności, wymioty i bezsenność. Wskazane jest stopniowe odstawianie leku.

#### Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem

Kwetiapina nie jest dopuszczona do stosowania u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją.

W randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo obserwowano około trzykrotne zwiększenie ryzyka naczyniowo-mózgowych zdarzeń niepożądanych u pacjentów z otępieniem, stosujących niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne. Nie jest znany mechanizm zwiększenia tego ryzyka. Nie można wykluczyć zwiększenia ryzyka podczas stosowania innych leków przeciwpsychotycznych lub w innych populacjach pacjentów. Produkt Nantarid należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

W metaanalizie dotyczącej atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazano, iż u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem ryzyko zgonu jest zwiększone w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

W dwóch 10-tygodniowych kontrolowanych placebo badaniach dotyczących kwetiapiny, przeprowadzonych w tej samej populacji pacjentów (n=710; średnia wieku: 83 lata, w granicach wieku: 56-99 lat) częstość występowania zgonów w grupie pacjentów leczonych kwetiapiną wynosiła 5,5% w porównaniu z 3,2% w grupie otrzymującej placebo. Pacjenci biorący udział w tych badaniach umierali z różnych przyczyn, zgodnie z przewidywaniami dla tej populacji. Na podstawie tych danych nie dowiedziono związku przyczynowego pomiędzy leczeniem kwetiapiną, a zgonami wśród pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem.

#### Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

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

#### Nietolerancja laktozy

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

#### Inne informacje

Dane z badań dotyczących podawania produktu Nantarid w skojarzeniu z walproinianem sodu lub litem w umiarkowanych do ciężkich epizodach maniakałnych są ograniczone; jednak leczenie skojarzone było dobrze tolerowane (patrz punkty 4.8 i 5.1). Badanie wykazało

działanie addytywne w trzecim tygodniu leczenia. W drugim badaniu nie wykazano działania addytywnego w szóstym tygodniu leczenia. Nie ma danych dotyczących leczenia skojarzonego po szóstym tygodniu leczenia.

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

Biorąc pod uwagę działanie kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Nantarid w skojarzeniu z innymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy oraz z alkoholem.

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego leczenia innymi lekami, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT, np. innymi neuroleptykami, lekami przeciwarrytmicznymi klasy IA i III, halofantryną, octanem lewometadylu, mezorydazyną, tiorydazyną, pimozydem, sparfloksacyną, gatyfloksacyną, moksyflokscyną, mezylanem dolansetronu, meflochiną, sertyndolem lub cyzaprydem. Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania kwetiapiny z innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe, np. tiazydowymi lekami moczopędnymi (hipokaliemia), ponieważ zwiększają one ryzyko arytmii złośliwej.

Izoenzym 3A4 cytochromu P 450 (CYP3A4) jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny z udziałem cytochromu P450. W badaniu dotyczącym interakcji u zdrowych ochotników jednoczesne podawanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem, inhibitorem CYP3A4, zwiększało pięć- do ośmiokrotnie AUC kwetiapiny. Z tego względu przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie kwetiapiny z inhibitorami CYP3A4. Nie zaleca się również przyjmowania kwetiapiny z sokiem grejpfrutowym.

W badaniu wielokrotnego podawania leku, mającym na celu ocenę farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed oraz w trakcie leczenia karbamazepiną (znanym induktorem enzymów wątrobowych), jednoczesne podawanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Powodowało to zmniejszenie ogólnoustrojowej ekspozycji na kwetiapinę (mierzonej jako pole pod krzywą -AUC) w porównaniu do 13% ekspozycji podczas podawania samej kwetiapiny, choć u niektórych pacjentów obserwowano silniejsze działanie. W wyniku tej interakcji może wystąpić mniejsze stężenie leku w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia produktem Nantarid.

Jednoczesne podawanie kwetiapiny z fenytoiną (innym lekiem indukującym enzymy mikrosomalne) powodowało zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 450%. Produkt Nantarid można podawać pacjentom leczonym lekami indukującymi aktywność enzymów wątrobowych jedynie w przypadku, gdy lekarz stwierdzi, iż potencjalne korzyści wynikające z leczenia produktem Nantarid przewyższają ryzyko związane z przerwaniem podawania leków indukujących aktywność enzymów wątrobowych. Ważne jest, aby wszelkie zmiany w leczeniu lekami indukującymi enzymy wątrobowe były przeprowadzane stopniowo. W razie potrzeby lek można zastąpić lekiem nie indukującym aktywności enzymów wątrobowych (np. walproinianem sodu) (patrz punkt 4.4).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmieniała się istotnie podczas równoczesnego podawania leków przeciwdepresyjnych: imipraminy (znany inhibitor CYP2D6) lub fluoksetyny (znany inhibitor CYP3A4 i CYP2D6).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmieniała się istotnie podczas równoczesnego podawania leków przeciwpsychotycznych: rysperydonu lub haloperydolu. Natomiast równoczesne podawanie kwetiapiny i tiorydazyny powodowało zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie ulegała zmianom podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną.

Farmakokinetyka litu nie zmieniała się podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną.

Farmakokinetyka walproinianu sodu i kwetiapiny nie ulegała istotnym zmianom podczas jednoczesnego stosowania tych leków.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z lekami zwykle stosowanymi w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego.

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kwetiapiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie dostarczyły dowodów na teratogenne działanie kwetiapiny, choć nie badano potencjalnego wpływu na oczy płodu. Z tego powodu produkt Nantarid może być stosowany w ciąży jedynie wtedy, gdy korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko. Obserwowano objawy odstawienne u noworodków, których matki przyjmowały kwetiapinę w czasie ciąży.

Nie wiadomo w jakim stopniu kwetiapina przenika do mleka kobiecego. Kobietom karmiącym piersią zaleca się unikanie karmienia piersią podczas stosowania produktu Nantarid.

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

Ze względu na główne działanie kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy, może ona zaburzać czynności wymagające czujności. Dlatego należy ostrzec pacjentów, aby nie prowadzili samochodu ani nie obsługiwali maszyn w ruchu do czasu ustalenia indywidualnej reakcji na kwetiapinę.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych kwetiapiny należą senność, zawroty głowy, suchość w jamie ustnej, lekkie osłabienie, zaparcie, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne i niestrawność.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, leczenie kwetiapiną może wywoływać takie działania niepożądane, jak zwiększenie masy ciała, omdlenia, złośliwy zespół neuroleptyczny, leukopenia, neutropenia oraz obrzęk obwodowy.

Zastosowano następującą skalę oceny częstości występowania działań niepożądanych:

<u>Bardzo często:</u>	( $\geq 1/10$ )
<u>Często:</u>	( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )
<u>Nierzbyt często:</u>	( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )
<u>Rzadko:</u>	( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )
<u>Bardzo rzadko:</u>	( $< 1/10\ 000$ ), w tym pojedyncze przypadki

Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: leukopenia<sup>3</sup>

Niezbyt często: eozynofilia

Bardzo rzadko: neutropenia<sup>3</sup>

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: nadwrażliwość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: hiperglikemia<sup>1,6,7</sup>, cukrzyca<sup>1,6,7</sup>

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zawroty głowy<sup>5</sup>, senność<sup>2</sup>, ból głowy

Często: omdlenia<sup>5</sup>

Niezbyt często: napady padaczkowe<sup>1</sup>

Bardzo rzadko: dyskinezy późne<sup>7</sup>

Zaburzenia serca

Często: tachykardia<sup>5</sup>, przypadki wydłużenia odstępu QT, komorowe zaburzenia rytmu serca, nagły zgon z niewyjaśnionych przyczyn, zatrzymanie akcji serca i torsade de pointes i były zgłaszane podczas stosowania neuroleptyków i uznane są za działania charakterystyczne dla tej grupy leków.

Zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie ortostatyczne<sup>5</sup>

Nieznana: choroba zakrzepowo-zatorowa<sup>8</sup>

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: nieżyt nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: suchość w jamie ustnej, zaparcia, niestrawność

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: żółtaczką<sup>7</sup>

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby<sup>7</sup>

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy<sup>7</sup>, zespół Stevensa-Johnsona<sup>7</sup>

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: priapizm

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

*Często:* lekkie osłabienie, obrzęki obwodowe

*Rzadko:* złośliwy zespół neuroleptyczny<sup>1</sup>

Badania diagnostyczne

*Często:* zwiększenie masy ciała, zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT)<sup>4</sup>

*Niezbyt często:* zwiększenie aktywności gamma-GT<sup>4</sup>, zwiększenie stężenia trójglicerydów w surowicy po posiłku, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego.

- (1) Patrz punkt 4.4
- (2) Senność może wystąpić zwykle podczas dwóch pierwszych tygodni leczenia i zwykle ustępuje w trakcie dalszego podawania produktu Nantarid.
- (3) Nie obserwowano przypadków ciężkiej, trwałej neutropenii lub agranulocytozy podczas kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem produktu Nantarid. W okresie po wprowadzeniu leku do obrotu, leukopenia i (lub) neutropenia ustępowały po przerwaniu leczenia produktem Nantarid. Do możliwych czynników ryzyka leukopenii i (lub) neutropenii należy istniejąca wcześniej mała liczba białych krwinek oraz wywołana lekami leukopenia i (lub) neutropenia w wywiadzie.
- (4) U niektórych pacjentów przyjmujących produkt Nantarid obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT) lub gamma-GT w surowicy. Na ogół zmiany te ustępowały podczas dalszego leczenia produktem Nantarid.
- (5) Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, blokujących receptory alfa-1-adrenergiczne, produkt Nantarid może wywołać niedociśnienie ortostatyczne połączone z zawrotami głowy, tachykardią oraz, u niektórych pacjentów, z omdleniami, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).
- (6) Bardzo rzadko obserwowano przypadki hiperglikemii lub nasilenia przebiegu istniejącej cukrzycy.
- (7) Częstości występowania powyższych działań niepożądanych obliczono na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu.
- (8) Obserwowano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym przypadki zatoru płucnego oraz zakrzepicy żył głębokich, związane z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych.

Leczenie kwetiapiną było związane z niewielkim, zależnym od dawki, zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy, szczególnie całkowitej T<sub>4</sub> i wolnej T<sub>4</sub>. Zmniejszenie stężenia całkowitej i wolnej T<sub>4</sub> było największe podczas pierwszych dwóch do czterech tygodni leczenia kwetiapiną; nie odnotowano dalszego zmniejszenia podczas długotrwałego leczenia. Prawie we wszystkich przypadkach przerwanie leczenia kwetiapiną było związane z ustąpieniem działań dotyczących stężenia całkowitej i wolnej T<sub>4</sub>, niezależnie od czasu trwania leczenia. Niewielkie zmniejszenia stężenia całkowitej T<sub>3</sub> i odwróconej T<sub>3</sub> obserwowano jedynie po zastosowaniu większych dawek leku. Nie obserwowano zmian stężenia TBG ani zwiększenia stężenia TSH; nic nie wskazuje na to, by kwetiapina powodowała istotną klinicznie niedoczynność tarczycy.

## 4.9 Przedawkowanie

Dane z badań klinicznych dotyczące przedawkowania kwetiapiny są ograniczone. Ustalone dawki kwetiapiny do 20 g nie powodowały zgonów, a pacjenci powracali do zdrowia bez następstw klinicznych. Po wprowadzeniu leku do obrotu, donoszono o bardzo rzadkich przypadkach przedawkowania samej kwetiapiny, w wyniku którego dochodziło do zgonu, śpiączki lub wydłużenia odstępu QT.

Na ogół zgłaszane objawy przedawkowania wynikały z nasilenia znanych działań farmakologicznych leku, takich jak np. senność i uspokojenie, tachykardia i niedociśnienie tętnicze.

Nie ma specyficznego antidotum dla kwetiapiny. W przypadkach ciężkiego zatrucia, należy wziąć pod uwagę możliwość zażycia kilku leków. Zaleca wprowadzenie intensywnego postępowania obejmującego zapewnienie i utrzymanie drożności dróg oddechowych, zapewnienie odpowiedniego utlenowania i wentylacji oraz monitorowanie i podtrzymywanie czynności układu sercowo-naczyniowego.

Pomimo braku danych dotyczących zapobiegania wchłaniania leku po przedawkowaniu, należy rozważyć płukanie żołądka (po zaintubowaniu nieprzytomnych pacjentów) oraz podanie węgla aktywowanego razem 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, diazepiny, oksazepiny i tiazepiny;  
kod ATC: N05A H04

#### *Mechanizm działania*

Kwetiapina jest substancją o atypowym działaniu przeciwpsychotycznym, która wpływa na wiele receptorów neuroprzebieżników. Kwetiapina wykazuje powinowactwo do receptorów serotonergicznych (5HT<sub>2</sub>) oraz dopaminergicznych D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub> w mózgu. Przyjmuje się, że takie połączenie działania antagonistycznego w stosunku do receptorów z dużą selektywnością w stosunku do 5HT<sub>2</sub> w porównaniu z receptorami D<sub>2</sub> odpowiada za właściwości przeciwpsychotyczne i mniejsze nasilenie ruchowych działań niepożądanych kwetiapiny. Kwetiapina wykazuje również duże powinowactwo do receptorów histaminergicznych i  $\alpha$ -1-adrenergicznych, mniejsze powinowactwo do receptorów  $\alpha$ -2-adrenergicznych oraz nieznaczne powinowactwo do cholinergicznych receptorów muskarynowych i receptorów benzodiazepinowych. Kwetiapina wykazuje aktywność w testach działania przeciwpsychotycznego, takich jak test odruchu unikania. Blokuje również działanie agonistów dopaminy, mierzone metodami elektrofizjologicznymi lub przez obserwację zachowania. Ponadto, zwiększa stężenie metabolitów dopaminy, neurochemicznego wskaźnika blokady receptorów D<sub>2</sub>.

#### *Działanie farmakodynamiczne*

W badaniach przedklinicznych pozwalających wyciągnąć wnioski dotyczące pozapiramidowych działań niepożądanych, kwetiapina wykazuje profil atypowy, różniący się od standardowych leków przeciwpsychotycznych. Długotrwałe stosowanie kwetiapiny nie

proceeds to D<sub>2</sub> receptor sensitivity. Quetiapine causes only a weak catalepsy in doses effectively blocking the D<sub>2</sub> receptor. Quetiapine administered long-term shows selectivity towards the limbic system, because it causes a depolarizing block in neurons of the mesolimbic system, but not in neurons of the nigrostriatal system containing dopamine. Acute or long-term administration of quetiapine has minimal effect on the induction of dystonia in marmosets, both sensitized and non-sensitized to haloperidol. On the basis of the results of these studies, it can be assumed that quetiapine to a very small extent may cause extrapyramidal effects. Moreover, it is stated that substances causing extrapyramidal effects to a minimal extent also have a small effect on the induction of tardive dyskinesia (see point 4.8).

### ***Skuteczność kliniczna***

In three clinical studies, conducted with a control group of placebo in patients with schizophrenia, with the use of different doses of quetiapine, no differences were found between the group receiving quetiapine and placebo with respect to the frequency of occurrence of extrapyramidal effects or simultaneous administration of anticholinergic drugs. In one controlled clinical study, conducted with the use of fixed daily doses of quetiapine: from 75 to 750 mg, no differences were found between the groups receiving quetiapine and placebo with respect to the frequency of occurrence of extrapyramidal effects or simultaneous administration of anticholinergic drugs. In four studies, conducted with a control group of placebo, two with the use of quetiapine in monotherapy and two with the use of quetiapine in combination with lithium or valproic acid, doses of quetiapine up to 800 mg in the treatment of moderate or severe manic episodes were evaluated. No differences were found between the group receiving quetiapine and the group receiving placebo with respect to the frequency of occurrence of extrapyramidal effects or additional use of anticholinergic drugs. The absence of extrapyramidal effects is considered a characteristic feature of atypical antipsychotics.

In contrast to many other antipsychotics, quetiapine does not cause a permanent increase in prolactin levels, which is also considered a characteristic feature of atypical antipsychotics. In a clinical study, conducted in patients with schizophrenia with the use of different fixed daily doses of quetiapine, no differences were found between the group receiving quetiapine (in the recommended dose range) and the group receiving placebo with respect to prolactin levels at the end of the study.

Two studies conducted in a group of patients with mild or severe episodes, showed that quetiapine administered in monotherapy was more effective than placebo in the treatment of manic episodes after 3 and 12 weeks. There are no results regarding the effectiveness of quetiapine in the prevention of manic or depressive episodes. Available are limited data from 3- and 6-week studies regarding the use of quetiapine in combination with valproic acid or lithium in the treatment of severe manic episodes. Nevertheless, the treatment was well tolerated. The study showed an additive effect in the third week of treatment. The second study did not show an additive effect in the sixth week of treatment. There are no data regarding the treatment of manic episodes in combination with quetiapine after the sixth week of treatment. The average dose of quetiapine in the last week of treatment in patients responding to treatment was about 600 mg per day. The daily dose in about 85% of patients responding to treatment was from 400 to 800 mg.

Badania kliniczne wykazały, że kwetiapina działa po podaniu dwa razy na dobę, chociaż okres półtrwania kwetiapiny wynosi około 7 godzin. Potwierdziły to badania z zastosowaniem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), które wykazały, że kwetiapina wiąże się z receptorami 5HT<sub>2</sub> i D<sub>2</sub> przez okres do 12 godzin. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dawek większych niż 800 mg.

W badaniach kontrolowanych placebo w grupie pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją częstość występowania działań niepożądanych naczyniowo-mózgowych w przeliczeniu na 100 pacjentolat nie była większa w grupie pacjentów otrzymujących kwetiapinę w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Nie badano skuteczności długotrwałego leczenia kwetiapiną w zapobieganiu nawrotom choroby w zaślepionych badaniach klinicznych. W badaniach otwartych przeprowadzonych wśród pacjentów ze schizofrenią skuteczność kwetiapiny utrzymywała się podczas kontynuowania leczenia pacjentów, którzy od początku reagowali na działanie leku, co świadczy o skuteczności długotrwałego leczenia.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym kwetiapina dobrze się wchłaniana i jest w dużym stopniu metabolizowana. Główne metabolity w osoczu ludzkim nie wykazują znaczącej aktywności farmakologicznej. Nie obserwuje się istotnego zmniejszenia biodostępności kwetiapiny w przypadku przyjmowania leku jednocześnie z pokarmem. Okres półtrwania eliminacji kwetiapiny wynosi około 7 godzin. Kwetiapina wiąże się z białkami osocza w około 83%. Farmakokinetyka kwetiapiny ma charakter liniowy i nie różni się u mężczyzn i kobiet. Średni klirens kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku jest o 30 do 50% mniejszy niż u dorosłych w wieku od 18 do 65 lat.

U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), średni klirens osoczowy był o około 25% mniejszy, jednak poszczególne wartości klirensu nadal mieściły się w zakresie wartości stwierdzanych u osób zdrowych.

Kwetiapina jest w dużym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu kwetiapiny znakowanej radioaktywnie, mniej niż 5% wydalane jest w postaci niezmienionej z moczem lub kałem. Około 73% radioaktywności jest wydalane z moczem, a 21% z kałem. U osób z zaburzeniami czynności wątroby (stabilna marskość poalkoholowa), średni klirens osoczowy kwetiapiny jest zmniejszony o około 25%. Ponieważ kwetiapina jest w dużym stopniu metabolizowana w wątrobie, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby można spodziewać się zwiększonych stężeń leku w osoczu, z tego powodu u tych pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Badania *in vitro* potwierdziły, że enzym CYP3A4 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny z udziałem układu cytochromu P450. Wykazano, że kwetiapina i niektóre jej metabolity powodują słabe zahamowanie aktywności izoenzymów 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 cytochromu P450, ale tylko w stężeniach co najmniej 10 do 50 razy większych niż stężenia po podaniu zwykle skutecznych dawek dobowych, wynoszących 300 do 450 mg. Na podstawie tych wyników badań *in vitro* jest mało prawdopodobne, aby kwetiapina wywoływała istotne klinicznie hamowanie zależnego od cytochromu P450 metabolizmu innych leków podawanych w tym samym czasie. Badania na zwierzętach wskazują, że kwetiapina może wywoływać indukcję enzymów cytochromu P450. Z drugiej strony, specyficzne badanie interakcji przeprowadzone wśród pacjentów z psychozą nie wykazało zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie wykazano genotoksyczności leku w szeregu badań dotyczących genotoksyczności, przeprowadzonych *in vitro* i *in vivo*. W badaniach na zwierzętach obserwowano następujące zmiany po istotnym klinicznie narażeniu na działanie leku, choć te zmiany nie zostały potwierdzone w długotrwałych badaniach klinicznych. Wykryto złoży pigmentu w tarczycy szczurów. U małp z gatunku *Cynomolgus* obserwowano przerost komórek pęcherzykowych tarczycy wraz ze zmniejszeniem stężenia T<sub>3</sub> w osoczu, stężenia hemoglobiny, liczby erytrocytów i leukocytów. U psów obserwowano zmętnienie soczewki i zaćmę. Należy brać pod uwagę te dane podczas rozważania stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów stosujących kwetiapinę.

Stwierdzono statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania gruczolakoraka sutka u samic szczura po zastosowaniu wszystkich badanych dawek 0,3, 0,9, i 3,0 razy większych od maksymalnej zalecanej dawki u ludzi w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>. Pomiary wykonane w surowicy w trakcie trwającego rok badania toksyczności, wykazały, że kwetiapina zwiększa średnie stężenia prolaktyny w osoczu, maksymalnie 32- i 13-krotnie odpowiednio u samców i samic szczura. Zwiększenie częstości występowania nowotworów sutka stwierdzono u gryzoni po długotrwałym stosowaniu innych leków przeciwpsychotycznych i uważa się, że jest to zależne od prolaktyny. Znaczenie zwiększonej częstości występowania guzów sutka zależnych od prolaktyny u szczurów dla oceny ryzyka u ludzi nie jest znane.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nantarid, 25 mg tabletki powlekane

*Rdzeń tabletki:*

Wapnia wodorofosforan, bezwodny  
Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Powidon  
Magnezu stearynian

*Otoczka tabletki:*

Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol 400  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata.

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

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

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

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium

Butelki z HDPE z zakrętką z PP

#### Wielkości opakowań:

Nantarid, 25 mg tabletki powlekane

1, 3, 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 120, 180, 240 tabletek (blistry)

30x1, 100x1 (blistry podzielne na dawki pojedyncze)

60, 100 tabletek (butelki z HDPE)

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

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

Gedeon Richter Plc.

1103 Budapest,

Gyömrői út.19-21

Węgry

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

25 mg

14326

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

2008-02-05

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

2011-07-27

Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.

05-825 Grodzisk Mazowiecki

ul. Ks. J. Poniatowskiego 5

NIP: 529-16-56-994

REGON: 015228616

- 10 -