CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Loquen, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 100 mg kwetiapiny – *Quetiapinum* (w postaci fumaranu kwetiapiny).
Substancje pomocnicze: każda tabletka 100 mg zawiera 28,96 mg laktozy jednowodnej.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.
Żółte, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane, z wytłoczeniem „QE" po jednej stronie i „100" po drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie schizofrenii.
Leczenie umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych.
Nie udowodniono, że kwetiapina zapobiega nawrotom epizodów maniakalnych lub depresyjnych (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Loquen powinien być podawany dwa razy na dobę, z posiłkiem lub bez posiłku.

Dorośli
W leczeniu schizofrenii całkowita dawka dobowa stosowana przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.) i 300 mg (dzień 4.).
Począwszy od 4. dnia stosowania dawka powinna być stopniowo zwiększana do zazwyczaj skutecznej dawki w zakresie od 300 do 450 mg/dobę.
W zależności od odpowiedzi klinicznej oraz tolerancji leku przez danego pacjenta dawka może być zmieniona w zakresie od 150 do 750 mg na dobę.

W leczeniu epizodów maniakalnych związanych z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym całkowita dawka dobowa w pierwszych czterech dniach leczenia wynosi 100 mg (dzień 1.), 200 mg (dzień 2.), 300 mg (dzień 3.) i 400 mg (dzień 4.). Następnie dawkę powinno się zwiększyć o nie więcej niż 200 mg na dobę, do dawki 800 mg na dobę w szóstym dniu leczenia.

W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leku przez danego pacjenta dawka ta może być zmieniona w zakresie od 200 do 800 mg na dobę. Zwykła skuteczna dawka mieści się w zakresie od 400 do 800 mg na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku
Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, u pacjentów w podeszłym wieku kwetiapina powinna być stosowana ostrożnie, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki leku. W zależności od odpowiedzi klinicznej oraz tolerancji leku przez danego pacjenta, początkowy okres stopniowego

zwiększania dawki może być dłuższy a dobowa dawka terapeutyczna mniejsza niż u pacjentów młodszych.
Średni klirens kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku był zmniejszony o 30-50% w porównaniu do młodszych pacjentów.

Dzieci i młodzież
Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kwetiapiny u dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności nerek
Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby
Kwetiapina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie, dlatego należy ją stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną niewydolnością wątroby, zwłaszcza w początkowym okresie stopniowego zwiększania dawki leku.
Pacjenci z niewydolnością wątroby powinni rozpoczynać leczenie od dawki 25 mg/dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej oraz tolerancji leku przez danego pacjenta dawkę należy zwiększać codziennie, o 25 do 50 mg, aż do osiągnięcia skutecznej dawki.

4.3 Przeciwwskazania
Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.
Jednoczesne podawanie inhibitorów cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy HIV, azolowe leki przeciwgrzybicze, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania
Choroba układu sercowo-naczyniowego
Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu lub z innymi stanami predysponującymi do niedociśnienia tętniczego.
Kwetiapina może powodować niedociśnienie ortostatyczne, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki. Jeżeli to wystąpi, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub jej stopniową modyfikację.

Napady padaczki
W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy w częstości występowania napadów padaczkowych u pacjentów leczonych kwetiapiną lub placebo. Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Objawy pozapiramidowe
W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy w częstości występowania objawów pozapiramidowych w porównaniu do placebo w zakresie zalecanych dawek leczniczych.

Dyskinezy późne
Jeżeli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe dyskinezy późnej, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia kwetiapiną (patrz punkt 4.8).

Złośliwy zespół neuroleptyczny
Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego było związane z leczeniem przeciwpsychotycznym, w tym leczeniem kwetiapiną (patrz punkt 4.8).
Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśniową, niestabilność układu autonomicznego i zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej. W takim przypadku należy przerwać podawanie kwetiapiny i zastosować odpowiednie leczenie.

Interakcje
Patrz także punkt 4.5.
Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z lekami silnie indukującymi enzymy wątrobowe, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, znacząco zmniejszy stężenie kwetiapiny w osoczu, a tym samym może wpłynąć na jej skuteczność.
Terapia kwetiapiną u pacjentów, leczonych induktorami enzymów wątrobowych, powinna być rozpoczęta tylko wtedy, kiedy lekarz uzna, że korzyści wynikające z leczenia kwetiapiną przewyższają ryzyko zaprzestania terapii induktorem enzymów wątrobowych.
Ważne jest, aby wszelkie zmiany w leczeniu induktorem wprowadzać stopniowo, w razie konieczności zastępując go lekiem nie indukującym enzymów (np. walproinianem sodu).

Należy unikać jednoczesnego stosowania innych leków neuroleptycznych.

Hiperglikemia
W bardzo rzadkich przypadkach podczasleczenia kwetiapiną obserwowano hiperglikemię lub zaostrzenie objawów uprzednio istniejącej cukrzycy. Wskazane jest odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego pacjentów z cukrzycą i pacjentów zagrożonych wystąpieniem cukrzycy (patrz także punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QT
W badaniach klinicznych podczas stosowania kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie potwierdzono związku z utrwalonym wydłużeniem odstępu QT. Jednakże wydłużenie odstępu QT obserwowano w przypadkach przedawkowania (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwpsychotycznych musi być zachowana ostrożność, jeśli kwetiapina jest przepisywana jednocześnie z innymi lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, niewydolnością serca, hipertrofią serca, hipokalcemią lub hipomagnezemią lub u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym.

Żylne zakrzepy z zatorami
Zgłaszano przypadki żylnych zakrzepów z zatorami podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych. Ponieważ u pacjentów leczonych środkami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami, wszystkie możliwe czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami należy rozpoznać przed i w trakcie leczenia produktem Loquen oraz podjąć działania prewencyjne.

Odstawienie leku
Po nagłym zaprzestaniu podawania leków przeciwpsychotycznych, w tym kwetiapiny, opisywano ostre objawy odstawienne obejmujące nudności, wymioty i bezsenność. Wskazane jest stopniowe odstawianie produktu.

Osoby w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem
Nie zatwierdzono stosowania kwetiapiny w leczeniu pacjentów z psychozą związaną z otępieniem.
W randomizowanych badaniach kontrolowanych z grupą placebo, z zastosowaniem pewnych atypowych leków przeciwpsychotycznych, obserwowano 3-krotne zwiększenie liczby incydentów naczyniowo-mózgowych u pacjentów z otępieniem.
Mechanizm zwiększenia ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć, że zwiększone ryzyko nie wystąpi po zastosowaniu innych leków przeciwpsychotycznych lub w innych populacjach pacjentów.
Kwetiapina powinna być ostrożnie stosowana u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

W metaanalizie oceniającej zastosowanie leków przeciwpsychotycznych u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem, obserwowano zwiększenie ryzyka śmierci w porównaniu z grupą placebo. Jednakże śmiertelność w grupie pacjentów takiej samej populacji leczonych kwetiapiną w dwóch 10-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo (n=710, średnia wieku 83 lata, przedział wiekowy 56-99 lat) wynosiła 5,5%, w porównaniu z 3,3% w grupie placebo. Przyczyny

śmierci pacjentów w trakcie tych badań były różne i zgodne z przewidywaniami dla tej populacji. Dane te nie potwierdzają przyczynowego związku z leczeniem kwetiapiną i śmiertelnością u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem.

Dalsze informacje
Dane dotyczące podawania kwetiapiny w skojarzeniu z diwalproeksem (walproinianem semisodu) lub litem w leczeniu średnich do ciężkich epizodów maniakalnych są ograniczone, jednak skojarzenie to było przez pacjentów dobrze tolerowane (patrz punkt 4.8).
Dane wskazywały na dodatkowe działanie około trzeciego tygodnia leczenia. W innym badaniu nie wykazano dodatkowego działania około szóstego tygodnia. Brak danych dotyczących jednoczesnego leczenia po szóstym tygodniu stosowania.

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji
Ze względu na główne działanie kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność stosując ją w skojarzeniu z innymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy oraz z alkoholem.

Głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny w układzie enzymatycznym cytochromu P450 jest izoenzym CYP3A4 cytochromu P450. W badaniu interakcji przeprowadzonym u zdrowych osobników jednoczesne podawanie kwetiapiny (25 mg) i ketokonazolu (inhibitor CYP3A4) wykazało 5-krotne – 8-krotne zwiększenie pola pod krzywą AUC dla kwetiapiny. Na podstawie tych danych przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie kwetiapiny i inhibitora CYP3A4. Nie jest także zalecane jednoczesne przyjmowanie kwetiapiny z sokiem grejpfrutowym.

W badaniu z zastosowaniem wielokrotnych dawek leku, prowadzonym w celu oceny właściwości farmakokinetycznych kwetiapiny podawanej przed terapią i podczas leczenia karbamazepiną (znanym induktorem enzymów wątrobowych), jednoczesne podanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Zwiększenie klirensu powodowało zmniejszenie układowej ekspozycji na kwetiapinę (mierzonej jako AUC) do średnio 13% wartości ekspozycji występującej podczas podania samej kwetiapiny; chociaż u niektórych pacjentów obserwowano silniejsze działanie. W wyniku tej interakcji może wystąpić zmniejszenie stężenia kwetiapiny w osoczu, co może mieć wpływ na działanie kwetiapiny.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z fenytoiną, innym induktorem enzymów mikrosomalnych, powoduje zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 450%. Leczenie kwetiapiną pacjentów leczonych lekiem indukującym enzymy wątrobowe powinno być rozpoczęte tylko wtedy, gdy w opinii lekarza korzyści wynikające z leczenia kwetiapiną przewyższają ryzyko zaprzestania terapii lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby wszelkie zmiany w leczeniu z zastosowaniem induktora odbywały się stopniowo, a w razie konieczności należy zastąpić go lekiem nie indukującym enzymów (np. walproinianem sodu) (patrz również punkt 4.4).
Farmakokinetyka kwetiapiny nie była znacząco zmieniona po jednoczesnym podaniu z lekami przeciwdepresyjnymi: imipraminą (znanym inhibitorem CYP2D6) lub fluoksetyną (znanym inhibitorem CYP3A4 i CYP2D6).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmieniała się znacząco po jednoczesnym podaniu z lekami przeciwpsychotycznymi: rysperydonem lub haloperydolem. Jednak skojarzone podawanie kwetiapiny z tiorydazyną powodowało zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmieniała się po jednoczesnym podaniu z cymetydyną. Farmakokinetyka litu nie zmieniała się podczas skojarzonego stosowania z kwetiapiną.

Farmakokinetyka kwasu walproinowego i kwetiapiny nie zmieniała się w stopniu istotnym klinicznie w przypadku jednoczesnego podawania.

Brak wyników formalnych badań interakcji z preparatami stosowanymi zwykle w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych. Zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego leczenia innymi lekami, które mogą wydłużać odstęp QT, np. innymi neuroleptykami, lekami przeciwarytmicznymi klasy IA i III, halofantryną, octanem lewometadylu, mezorydazyną, tiorydazyną, pimozydem, sparfloksacyną, gatyfloksacyną, moksyfloksacyną, mesylanem dolansetronu, meflochiną, sertyndolem lub cyzaprydem. Zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania kwetiapiny z innymi lekami powodującymi zaburzenia elektrolitowe, np. diuretykami tiazydowymi (hipokaliemia), ze względu na zwiększenie ryzyka złośliwej arytmii.

4.6 Ciąża i laktacja

Bezpieczeństwo i skuteczność kwetiapiny u kobiet w ciąży nie zostało ustalone.
Dotychczasowe badania przeprowadzone na zwierzętach nie wskazują na szkodliwe działania niepożądane leku. Jednakże nie badano możliwego wpływu produktu na oczy płodu. Dlatego w okresie ciąży kwetiapina powinna być stosowana wyłącznie w przypadku, gdy korzyści z podawania leku przewyższają możliwe ryzyko. W przypadkach przyjmowania kwetiapiny podczas ciąży, po porodzie obserwowano objawy odstawienne u noworodków.
Nie wiadomo, w jakim stopniu kwetiapina jest wydzielana do mleka kobiecego. Z tego względu kobiety karmiące piersią należy poinformować, aby unikały karmienia piersią podczas zażywania kwetiapiny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Z uwagi na główny wpływ kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy pacjenci powinni być ostrzeżeni przed prowadzeniem pojazdów i obsługą maszyn do czasu poznania działania produktu na organizm danego pacjenta.

4.8 Działania niepożądane

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

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych z leczeniem kwetiapiną było związane występowanie zwiększenia masy ciała, omdlenia, złośliwego zespołu neuroleptycznego, leukopenii, neutropenii i obrzęków obwodowych.

Częstość występowania działań niepożądanych podano poniżej przy użyciu następującej konwencji: bardzo często (≥ 1/10); często (≥1/100, <1/10); niezbyt często (≥1/1000,<1/100); rzadko (≥1/10 000, <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Często**:**	Leukopenia[3]
Niezbyt często:	Eozynofilia
Bardzo rzadko :	Neutropenia[3]

Zaburzenia układu immunologicznego:

Niezbyt często:	Nadwrażliwość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Bardzo rzadko:	Hiperglikemia[1,6,7] , Cukrzyca[1,6,7]

Zaburzenia układu nerwowego:

Bardzo często:	Zawroty głowy[5]
Senność[2]	
Bóle głowy	
Często:	Omdlenia[5]
Niezbyt często:	Napady padaczki[1]
Bardzo rzadko:	Dyskinezy późne[7]

Zaburzenia serca:

Często:	Tachykardia[5]

Zaburzenia naczyniowe:

Często:	Niedociśnienie ortostatyczne[5]
Nieznana:	Żylny zakrzep z zatorami[8]

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często:	Zapalenie błony śluzowej nosa

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często:	Suchość błony śluzowej jamy ustnej Zaparcia Niestrawność

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko:	Żółtaczka[7]
Bardzo rzadko:	Zapalenie wątroby[7]

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo rzadko:	Obrzęk naczynioruchowy[7], Zespół Stevensa-Johnsona

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Rzadko:	Priapizm

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często:	Łagodna astenia Obrzęki obwodowe
Rzadko:	Złośliwy zespół neuroleptyczny[1]

Badania diagnostyczne:

Często:	Zwiększenie masy ciała, zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT)[4]
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności gamma-GT [4], zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy na czczo, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego

---

(1) Patrz punkt 4.4.
(2) Senność może wystąpić zwykle podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia i zwykle ustępuje podczas kontynuowanego podawania kwetiapiny.
(3) W kontrolowanych badaniach klinicznych kwetiapiny nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiej, przewlekłej neutropenii ani agranulocytozy. Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano, że leukopenia i (lub) neutropenia ustępowały po zakończeniu leczenia kwetiapiną. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka leukopenii i (lub) neutropenii są: mała liczba leukocytów przed rozpoczęciem leczenia oraz leukopenia i (lub) neutropenia wywołana przez lek w wywiadzie.
W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, z zastosowaniem leku w monoterapii, u pacjentów z początkową liczbą neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9$/l częstość pojawienia się co najmniej jednego przypadku zmniejszenia liczby neutrofili $< 1,5 \times 10^9$/l wynosiła 1,34% u pacjentów leczonych kwetiapiną w porównaniu do 0,65% u pacjentów, którym podawano placebo.
(4) U niektórych pacjentów stosujących kwetiapinę obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) lub gamma-GT w surowicy, które zazwyczaj przemijało w czasie leczenia.
(5) Kwetiapina, podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne blokujące receptory alfa-adrenergiczne, może powodować niedociśnienie ortostatyczne, związane z zawrotami głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów z omdleniami, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).
(6) W bardzo rzadkich przypadkach donoszono o hiperglikemii lub zaostrzeniu objawów istniejącej wcześniej cukrzycy.
(7) Wyliczenie częstości występowania działań niepożądanych pochodzi z danych zebranych po wprowadzeniu leku do obrotu.
(8) Zgłaszano przypadki żylnych zakrzepów z zatorami podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych, w tym przypadki zatoru tętnicy płucnej i zakrzepicy żył głębokich...

Leczenie kwetiapiną wiązało się z niewielkim, zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy, zwłaszcza całkowitej T_4 i wolnej T_4.
Maksymalne zmniejszenie stężenia całkowitej i wolnej T_4 następuje w ciągu pierwszych 2 - 4 tygodni leczenia kwetiapiną i stężenia nie ulegają dalszemu zmniejszeniu podczas długotrwałego leczenia. Prawie we wszystkich przypadkach zakończenie terapii kwetiapiną było związane z odwróceniem działania leku na stężenie całkowitej i wolnej T_4, niezależnie od czasu trwania leczenia.
Mniejsze spadki stężenia całkowitej T_3 i odwróconej T_3 obserwowano tylko po zastosowaniu większych dawek.
Stężenia globuliny wiążącej tyroksynę (TBG) nie uległy zmianie i na ogół nie obserwowano zwiększenia stężenia hormonu tyreotropowego (TSH). Nie obserwowano również klinicznych objawów niedoczynności tarczycy.

Następujące możliwe działania niepożądane leku są klasycznymi działaniami neuroleptyków: wydłużenie odstępu QT, komorowe zaburzenia rytmu – migotanie komór, tachykardia komorowa (rzadko), nagły zgon z niewyjaśnionych przyczyn, zatrzymanie serca, zaburzenia typu torsades de pointes.

4.9 Przedawkowanie

Dane z badań klinicznych dotyczące przedawkowania kwetiapiny są ograniczone. Po zażyciu kwetiapiny w szacowanych dawkach do 20 g nie donoszono o przypadkach śmiertelnych, a pacjenci zostali wyleczeni bez następstw klinicznych. Po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano bardzo rzadkie przypadki przedawkowania samej tylko kwetiapiny, które zakończyły się śmiercią, śpiączką lub wydłużeniem odstępu QT.
Zwykle objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania były takie same jak nasilone, znane działania farmakologiczne leku, to jest: senność, uspokojenie, tachykardia i niedociśnienie tętnicze.

Brak specyficznej odtrutki dla kwetiapiny. W przypadkach ciężkiego zatrucia należy wziąć pod uwagę możliwość zażycia kilku leków; zaleca się wdrożenie intensywnej terapii, w tym udrożnienie dróg oddechowych, zapewnienie odpowiedniego natlenowania krwi i wentylacji, monitorowanie i wspomaganie układu krążenia. Mimo że nie badano hamowania wchłaniania po przedawkowaniu kwetiapiny, należy rozważyć płukanie żołądka (po intubacji u nieprzytomnych pacjentów) i podanie węgla aktywowanego w połączeniu z środkiem przeczyszczającym.

Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarza, aż do powrotu do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pochodne diazepiny, oksazepiny i tiazepiny.
Kod ATC: N 05 AH 04

Mechanizm działania

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej aktywny metabolit N-dealkilokwetiapina działa na szeroką gamę receptorów neuroprzekaźników. Wykazują one powinowactwo do receptorów serotoninowych ($5HT_2$) w mózgu a także do receptorów dopaminowych D_1 i D_2 w mózgu. Uważa się, że to właśnie skojarzenie antagonizmu receptorów z większą selektywnością receptorów serotoninowych $5HT_2$ niż dopaminowych D_2 odpowiada za właściwości przeciwpsychotyczne kwetiapiny i jej mały potencjał wywoływania objawów pozapiramidowych. Ponadto, N-dealkilokwetiapina wykazuje duże powinowactwo do receptorów serotoninowych $5HT_1$.
Kwetiapina i N-dealkilokwetiapina wykazują także duże powinowactwo do receptorów histaminergicznych i α_1-adrenergicznych oraz mniejsze powinowactwo do receptorów α_2-adrenergicznych. Powinowactwo kwetiapiny do receptorów cholinergicznych muskarynowych lub benzodiazepinowych jest nieznaczne. Kwetiapina jest aktywna w testach aktywności przeciwpsychotycznej, takich jak test odruchu unikania. Blokuje także agonistyczne działanie dopaminy, mierzone za pomocą wzorca behawioralnego lub metodą elektrofizjologiczną, oraz zwiększa stężenia metabolitów dopaminy, stanowiące neurochemiczną ekspresję blokowania receptora D_2. Nie wiadomo, w jakim stopniu metabolit N-dealkilokwetiapina przyczynia się do farmakologicznego działania kwetiapiny u ludzi.

Działanie farmakodynamiczne

Z badań przedklinicznych, w których oceniano ryzyko wywołania objawów pozapiramidowych, wynika, że kwetiapina ma atypowy profil i różni się od standardowych leków przeciwpsychotycznych. Po długim okresie podawania kwetiapina nie powoduje nadwrażliwości receptora dopaminowego D_2. Wykazuje jedynie słabe działanie kataleptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D_2. Po długim okresie podawania kwetiapina wykazuje działanie na układ limbiczny hamując wybiórczo depolaryzację w neuronach szlaku mezolimbicznego, ale nie w zawierających dopaminę neuronach układu nigrostriatalnego. U małp kapucynek, po jednorazowym i długotrwałym podawaniu, kwetiapina wywołuje minimalne działanie dystoniczne zarówno u osobników uwrażliwionych na haloperydol jak i u tych, które wcześniej nie dostawały leku. Wyniki tych badań wskazują, że ryzyko wywołania przez kwetiapinę objawów pozapiramidowych powinno być minimalne. Jedna z hipotez głosi, że w przypadku leków wykazujących niewielkie ryzyko wywołania

objawów pozapiramidowych, ryzyko wystąpienia dyskinez późnych może być także niewielkie (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna
Wyniki trzech badań klinicznych kontrolowanych z grupą placebo, z udziałem pacjentów cierpiących na schizofrenię, przyjmujących różne dawki kwetiapiny, nie wykazały różnicy między kwetiapiną a placebo pod względem częstości wywoływania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznych. W badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem ustalonych dawek w zakresie od 75 do 750 mg na dobę nie wykazano różnicy pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych i jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznych.

Wyniki czterech badań kontrolowanych placebo, prowadzonych w celu oceny skuteczności stosowania dawek kwetiapiny do 800 mg na dobę w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej manii (dwa badania dotyczące monoterapii i dwa dotyczące leczenia wspomagającego w połączeniu z litem lub diwalproeksem), nie wykazały różnic pomiędzy grupą leczoną kwetiapiną a tą, której podawano placebo, pod względem występowania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznych. Niewywoływanie objawów pozapiramidowych jest charakterystyczne dla atypowych leków przeciwpsychotycznych.

W kontrolowanych placebo badaniach u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem, częstość występowania incydentów naczyniowo-mózgowych na 100 pacjentów, w grupie leczonej kwetiapiną nie była większa niż w grupie, której podawano placebo.

W przeciwieństwie do innych leków przeciwpsychotycznych kwetiapina nie wywołuje długotrwałego zwiększenia stężenia prolaktyny, która to cecha uważana jest za charakterystyczną dla atypowych leków. W badaniu klinicznym, w którym pacjentom ze schizofrenią podawano wielokrotnie stałe dawki leku, w chwili zakończenia badania nie stwierdzono różnic w stężeniu prolaktyny pomiędzy kwetiapiną (w całym zalecanym przedziale dawek) a placebo.

Dwa badania kliniczne, podczas których kwetiapinę podawano w monoterapii w celu oceny skuteczności leczenia epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, wykazały większą skuteczność kwetiapiny w porównaniu do placebo w zmniejszaniu nasilenia objawów maniakalnych w 3. i 12. tygodniu leczenia. Brak danych z badań długoterminowych, które wskazywałyby na to, że kwetiapina jest w stanie zapobiegać występowaniu stanów maniakalnych lub depresyjnych w późniejszych okresach. Chociaż ilość dostępnych danych na temat podawania kwetiapiny w skojarzeniu z diwalproeksem lub litem w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych jest ograniczona, to jednak wskazują one, że leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Z danych wynika, że efekt addycyjny wystąpił około 3. tygodnia. Inne badanie nie wykazało działania addycyjnego około 6. tygodnia. Brak danych dotyczących skuteczności leczenia skojarzonego po 6. tygodniu.

Średnia dawka kwetiapiny podawana uczestnikom badania w ostatnim tygodniu wynosiła około 600 mg, a około 85% pacjentów otrzymywało dawkę w przedziale 400 do 800 mg na dobę.

Badania kliniczne wykazały skuteczność kwetiapiny podawanej dwa razy na dobę, chociaż okres półtrwania kwetiapiny wynosi około 7 godzin. Skuteczność tę potwierdzają dane z badań z użyciem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), które wykazały obecność połączeń z receptorami $5HT_2$ i D_2 do 12 godzin po podaniu kwetiapiny. Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności dawek większych niż 800 mg na dobę.

Długotrwałe działanie kwetiapiny w zapobieganiu nawrotom choroby nie zostało potwierdzone w badaniach klinicznych ze ślepą próbą. W badaniach otwartych prowadzonych u pacjentów ze schizofrenią kwetiapina skutecznie utrzymywała kliniczną poprawę stanu zdrowia u pacjentów, którzy leczeni w ciągły sposób, wykazali początkową reakcję na leczenie, co wskazuje na długotrwałą skuteczność leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym kwetiapina jest dobrze wchłaniana i w dużym stopniu podlega metabolizmowi.

Podawanie z pożywieniem nie wpływa w sposób znaczący na dostępność biologiczną kwetiapiny. Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza. Maksymalne stężenie molarne w stanie stacjonarnym aktywnego metabolitu N-dealkilokwetiapiny wynosi 35% wartości obserwowanej dla kwetiapiny.

Okres półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i N-dealkilokwetiapiny wynosi odpowiednio około 7 godzin i 12 godzin.

W ramach zatwierdzonego zakresu dawek parametry farmakokinetyczne kwetiapiny i N-dealkilokwetiapiny wykazują liniowość oraz nie różnią się u mężczyzn i u kobiet.
Średni klirens kwetiapiny u osób w podeszłym wieku był mniejszy o około 30 do 50% w porównaniu do osób dorosłych w przedziale wieku od 18 do 65 lat.

Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m^2), jednak poszczególne wartości klirensu mieściły się w prawidłowym zakresie. Mniej niż 5% średniej molarnej frakcji dawki wolnej kwetiapiny i aktywnego metabolitu N-dealkilokwetiapiny wydalane jest w moczu.

Kwetiapina jest metabolizowana w dużym stopniu w wątrobie, przy czym po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny, w postaci niezmienionej z moczem i kałem wydalane jest mniej niż 5% związku macierzystego. Około 73% znakowanej radioaktywnie substancji wydalane jest w moczu, a 21% w kale. Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u osób z zaburzeniem czynności wątroby (stabilna marskość poalkoholowa). Z uwagi na fakt, że kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, u osób z zaburzeniami czynności wątroby należy oczekiwać większych stężeń kwetiapiny w osoczu i w tej grupie pacjentów konieczne może być odpowiednie dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Badania *in vitro* wykazały, że CYP3A4 jest głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny w układzie enzymatycznym cytochromu P450. Powstaje głównie N-dealkilokwetiapina, która ulega eliminacji za pośrednictwem CYP3A4.

Ustalono, że kwetiapina i niektóre jej metabolity (w tym N-dealkilokwetiapina) są słabymi inhibitorami aktywności ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 *in vitro*. Hamujące działanie *in vitro* izoenzymu CYP obserwuje się tylko w stężeniach około
5- do 50-krotnie większych niż występujące 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. W oparciu o wyniki badań na zwierzętach wydaje się, że kwetiapina może działać pobudzająco na enzymy cytochromu P450. Jednakże w badaniu specyficznych interakcji u pacjentów z psychozą, nie obserwowano zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach genotoksyczności przeprowadzonych *in vitro* oraz *in vivo* nie stwierdzono genotoksycznego działania kwetiapiny.

W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych, którym podawano znaczące klinicznie dawki kwetiapiny, stwierdzono obecność następujących zaburzeń (nie potwierdzonych jak dotychczas w długoterminowym badanu klinicznym):

U szczurów występowała nadmierna pigmentacja tkanki tarczycy. U małp *Cynomologus* stwierdzono hipertrofię pęcherzyków gruczołu tarczowego, zmniejszenie stężenia trijodotyroniny (T3) w osoczu,

mniejsze stężenia hemoglobiny oraz zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek. U psów obserwowano przypadki zmętnienia rogówki i katarakty.

Opisane wyżej dane należy brać pod uwagę w leczeniu kwetiapiną, rozważając, czy korzyści ze stosowania kwetiapiną przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla pacjentów.

Częstość występowania gruczolakoraka sutka u samic szczurów była znacząco zwiększona po wszystkich badanych dawkach, które były 0,3; 0,9 i 3 razy większe niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi na mg/m^2. Badanie surowicy krwi w trwającym 1 rok badaniu toksyczności wykazało, że kwetiapina zwiększała średnie stężenie prolaktyny w surowicy krwi maksymalnie 32 razy u samców i 13 razy u samic szczurów. Zwiekszenie częstości występowania nowotworów sutka odnotowano u gryzoni po długotrwałym podawaniu innych leków przeciwpsychotycznych i uznano je za prolaktynozależne. Związek pomiędzy zwiększeniem częstości występowania prolaktynozależnych nowotworów sutka u szczurów a ryzykiem ich wystąpienia u ludzi nie jest znany.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Hydroksypropyloceluloza
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Otoczka tabletki:
Opadry II Yellow 31F32561 zawierająca laktozę jednowodną, hydroksypropylometylocelulozę, tytanu dwutlenek (E171), makrogol 4000 i żelaza tlenek żółty (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
6, 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 lub 240 tabletek powlekanych
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące przygotowywania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.
Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PLIVA Kraków Zakłady Farmaceutyczne S.A.
ul . Mogilska 80; 31-546 Kraków
Polska

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

Pozwolenie nr 14559

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

2008.04.01

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO