

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Quemed 300 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka 300 mg zawiera 300 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny).
Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna w ilości odpowiadającej 59 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Produkt Quemed, 300 mg, tabletka powlekana ma postać owalnej, obustronnie wypukłej, białej tabletki z wytłoczeniem „Q” po jednej stronie i „300” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie schizofrenii.

Leczenie umiarkowanych do ciężkich epizodów manii. Kwetiapina nie wykazuje działania zapobiegającego nawrotom epizodów manii lub depresji (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Quemed należy podawać dwa razy na dobę, z jedzeniem lub bez jedzenia.

Dorośli

W leczeniu schizofrenii całkowita dawka dobową przez pierwsze 4 dni leczenia wynosi 50 mg (dzień 1), 100 mg (dzień 2), 200 mg (dzień 3), 300 mg (dzień 4).

Od dnia 4. dawka powinna być stopniowo zwiększana do dawki zazwyczaj efektywnej w zakresie od 300 do 450 mg na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji osobniczej pacjenta dawkę można zmieniać w zakresie od 150 do 750 mg na dobę.

W leczeniu epizodów manii związanych z chorobą afektywną dwubiegunową całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi 100 mg (dzień 1), 200 mg (dzień 2), 300 mg (dzień 3) i 400 mg (dzień 4). Następnie dawkę można zwiększać, aż do dawki dobowej 800 mg w dniu 6 leczenia; zwiększenie dawki nie powinno przekraczać 200 mg na dobę. Zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji osobniczej pacjenta, dawka dobową może wynosić od 200 do 800 mg na dobę. Zwykle dawka skuteczna mieści się w zakresie od 400 do 800 mg na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, kwetiapinę należy stosować z ostrożnością u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta okres zwiększania dawki może być dłuższy, a dobową dawkę terapeutyczną mniejszą niż u pacjentów młodszych.

U pacjentów w podeszłym wieku średni klirens kwetiapiny był zmniejszony o 30-50% w porównaniu do młodszych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność kwetiapiny u dzieci i młodzieży nie zostało ustalone.

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne.

Zaburzenia czynności wątroby

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego kwetiapina powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów ze znanymi zaburzeniami czynności wątroby, zwłaszcza w początkowym okresie zwiększania dawki.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta dawka powinna być stopniowo zwiększana od 25 mg do 50 mg na dobę, aż do osiągnięcia dawki skutecznej.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie inhibitorów cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy HIV, przeciwgrzybicze azole, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Choroby układu sercowo-naczyniowego

Kwetiapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyń mózgowych, a także w przypadku innych stanów predysponujących do niskiego ciśnienia tętniczego.

Kwetiapina może indukować niedociśnienie ortostatyczne, zwłaszcza w początkowym okresie zwiększania dawki. Jeśli taka sytuacja wystąpi, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wolniejsze jej zwiększanie.

Napady padaczki

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy częstości występowania napadów padaczki u pacjentów leczonych kwetiapiną i 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 badaniach klinicznych częstość występowania objawów pozapiramidowych u pacjentów stosujących kwetiapinę w zakresie zalecanej dawki terapeutycznej i w grupie otrzymującej placebo się nie różniła.

Późne dyskinezy

W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych późnych dyskinez należy rozważyć zmniejszenie dawki leku lub przerwanie leczenia kwetiapiną (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, niestabilność układu autonomicznego i

zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W razie ich wystąpienia należy przerwać leczenie kwetiapiną i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia

W badaniach klinicznych z kwetiapiną niezbyt często obserwowano ciężką neutropenię (liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii występowało w ciągu paru miesięcy od rozpoczęcia leczenia kwetiapiną. Nie było to wyraźnie związane z dawką. Podczas badań po wprowadzeniu produktu na rynek wystąpienie leukopenii i (lub) neutropenii prowadziło do przerwania leczenia kwetiapiną. Do możliwych czynników ryzyka neutropenii włączono małą liczbę białych krwinek występującą u pacjenta przed rozpoczęciem leczenia i neutropenię wywołaną lekami w wywiadzie. Należy przerwać stosowanie kwetiapiny u pacjentów z liczbą neutrofilów $<1,0 \times 10^9/l$. Pacjenci powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych, zakażeń oraz liczby neutrofilów (aż do przekroczenia liczby $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

Interakcje

Patrz również punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z lekami silnie indukującymi enzymy wątrobowe, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, spowoduje wyraźne zmniejszenie stężenia kwetiapiny, co z kolei może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną.

Leczenie pacjentów kwetiapiną, u których stosowane są leki indukujące enzymy wątrobowe, należy rozpoczynać tylko wtedy, jeżeli lekarz stwierdzi, że korzyści wynikające z takiego leczenia przewyższają ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekami indukującymi enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby każda zmiana w leczeniu lekiem indukującym była stopniowa i, jeśli to konieczne, lek ten można było zastąpić lekiem niewywołującym indukcji (np. sodu walpronian).

Należy unikać jednoczesnego stosowania innych leków neuroleptycznych.

Hiperglikemia

W bardzo rzadkich przypadkach podczas leczenia kwetiapiną obserwowano hiperglikemię lub zaostrzenie istniejącej cukrzycy. Zaleca się stosowne monitorowanie stanu klinicznego pacjentów z cukrzycą i pacjentów zagrożonych tą chorobą (patrz punkt 4.8).

Lipidy

W badaniach klinicznych z kwetiapiną obserwowano zwiększenie stężenia trójglicerydów i cholesterolu (patrz punkt 4.8). Leczenie zwiększonego stężenia lipidów powinno być dostosowane do sytuacji klinicznej.

Wydłużenie odstępu QT

Badania kliniczne i stosowanie kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie potwierdziły związku kwetiapiny z trwałym wydłużeniem odstępu QT. Jednak po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9) obserwowano wydłużenie odstępu QT. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwpsychotycznych należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana jednocześnie z lekami wydłużającymi odstęp QTc i w skojarzeniu z neuroleptykami, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku z wrodzonym zespołem wydłużenia odstępu QT, z niewydolnością serca, przerostem serca, hipokalemią i hipomagnezemią lub u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym.

Objawy odstawienia

Po nagłym zaprzestaniu podawania leków przeciwpsychotycznych w tym kwetiapiny opisywano ostre objawy odstawienia, w tym nudności, wymioty i bezsenność. Wskazane jest stopniowe odstawianie kwetiapiny.

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem

Kwetiapina nie jest wskazana w leczeniu pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem.

W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, dotyczących atypowych leków przeciwpsychotycznych, w grupie pacjentów z demencją obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka zdarzeń mózgowo-naczyniowych.

Mechanizm tego zjawiska nie jest znany. Nie można wykluczyć istnienia zwiększonego ryzyka także dla innych leków przeciwpsychotycznych czy innych grup pacjentów. Podczas stosowania kwetiapiny należy zachować ostrożność u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

W metaanalizie atypowych leków przeciwpsychotycznych odnotowano zwiększone ryzyko zgonu w grupie pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem w porównaniu do grupy placebo. Jednak w dwóch trwających 10 tygodni badaniach kontrolowanych placebo dotyczących kwetiapiny, z udziałem tej samej grupy pacjentów (n=710, średni wiek 83 lata, zakres wieku 56-99 lat), śmiertelność w grupie pacjentów stosujących kwetiapinę wynosiła 5,5% w porównaniu do 3,2% w grupie placebo. Pacjenci uczestniczący w tym badaniu umierali z różnych przyczyn, zgodnych z przewidywanymi w tej populacji. Dane te nie pozwalają na określenie związku przyczynowego między leczeniem kwetiapiną a zgonami w grupie pacjentów w podeszłym wieku z demencją.

Dodatkowe informacje

Dane dotyczące jednoczesnego stosowania kwetiapiny z diwalproinianem sodu lub litem w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów manii są ograniczone, jednakże skojarzone leczenie było dobrze tolerowane (patrz punkt 4.8). Dodatkowe efekty leczenia były widoczne w trzecim tygodniu terapii. Kolejne badania nie wykazały żadnego dodatkowego efektu w 6 tygodniu leczenia. Brak danych dotyczących leczenia skojarzonego po 6 tygodniach.

Produkt Quemed zawiera laktozę jednowodną. Produktu nie należy stosować u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Biorąc pod uwagę wpływ kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami działającymi ośrodkowo lub z alkoholem.

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny z udziałem cytochromu P450. W badaniach interakcji na zdrowych ochotnikach, jednoczesne stosowanie kwetiapiny (25 mg) i ketokonazolu (inhibitor CYP3A4) spowodowało 5 do 8 krotne zwiększenie AUC kwetiapiny. Dlatego jednoczesne stosowanie kwetiapiny z inhibitorami CYP3A4 jest przeciwwskazane. Ponadto, nie zaleca się przyjmowania kwetiapiny jednocześnie z sokiem grejfrutowym.

W badaniu z udziałem pacjentów, u których stosowano dawki wielokrotne, prowadzonym w celu określenia farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed leczeniem i podczas leczenia karbamazepiną (znany induktor enzymów wątrobowych), jednoczesne podawanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Zwiększenie klirensu powodowało zmniejszenie dostępności układowej kwetiapiny (mierzonej jako AUC) do średnio 13% dostępności obserwowanej podczas stosowania samej kwetiapiny; chociaż u niektórych pacjentów obserwowano silniejszy efekt. W konsekwencji tej interakcji może dojść do zmniejszenia stężenia leku w osoczu i może to wpłynąć na skuteczność leczenia kwetiapiną.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (induktor enzymów mikrosomalnych) prowadziło do znacznego zwiększenia klirensu kwetiapiny (w przybliżeniu 450%). U pacjentów stosujących induktory enzymu wątrobowego leczenie kwetiapiną powinno być rozpoczynane tylko wtedy, gdy lekarz określi, że korzyści z terapii przewyższają ryzyko wynikające z przerwania leczenia

induktorami enzymów wątrobowych. Ważne jest, aby jakiegokolwiek zmiany w leczeniu induktorami enzymów wątrobowych wprowadzać stopniowo i, jeśli jest to konieczne, zastąpić induktory produktami niebędącymi induktorami (np. sodu walproinian) (patrz także punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z lekami przeciwdepresyjnymi: imipraminą (znaną jako inhibitor CYP 2D6) lub fluoksetyną (znaną jako inhibitor CYP 3A4 lub CYP 2D6) nie wykazywało znaczącego wpływu na farmakokinetykę kwetiapiny.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z lekami przeciwpsychotycznymi: rysperydonem lub haloperydolem nie zmieniały znacząco parametrów farmakokinetycznych kwetiapiny. Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i tiorydazyny zwiększało jednak klirens kwetiapiny o około 70%.

Jednoczesne podawanie kwetiapiny z cymetydyną nie wykazywało znaczącego wpływu na farmakokinetykę kwetiapiny. Farmakokinetyka soli litu nie ulegała zmianie podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny.

Jednoczesne stosowanie kwasu walproinowego i kwetiapiny nie wykazywało znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę obu substancji.

Oficjalne badania nad interakcjami z lekami zwykle stosowanymi w chorobach układu sercowo-naczyniowego nie były prowadzone. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania innych leków, które mogą wydłużać odstęp QT, np. inne leki neuroleptyczne, leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, halofantryna, octan lewometadyli, mezorydazyna, tiorydazyna, pimozyd, sparfloksacyna, gatyfloksacyna, moksyflokscyna, dolasetron, meflokina, sertindol lub cyzapryd. Zalecana jest ostrożność, jeżeli kwetiapina jest jednocześnie stosowana z innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować zaburzenia elektrolitów, np. tiazydowymi lekami moczopędnymi (hipokalemia), ponieważ mogą one zwiększać ryzyko złośliwej arytmii.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania kwetiapiny u kobiet w ciąży. Jednak możliwy wpływ na płód nie był poddany badaniom. Z tego względu kwetiapinę można stosować w okresie ciąży tylko wówczas, gdy spodziewane korzyści dla matki z leczenia przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami dla płodu. Obserwowano objawy odstawienia u niemowląt, których matki podczas ciąży przyjmowały kwetiapinę.

Nie wiadomo, w jakim stopniu kwetiapina przenika do mleka kobiecego. Kobiety, które karmią piersią należy poinformować o konieczności unikania karmienia podczas stosowania kwetiapiny.

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

Kwetiapina może wpływać na czynności wymagające uwagi, w związku z jej działaniem na ośrodkowy układ nerwowy. Dlatego należy ostrzec pacjentów przed prowadzeniem pojazdów i obsługą maszyn do czasu poznania reakcji na lek.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia kwetiapiną były senność, zawroty głowy, suchość w ustach, łagodna astenia, zaparcia, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne i niestrawność.

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, stosowanie kwetiapiny może powodować zwiększenie masy ciała, omdlenia, złośliwy zespół neuroleptyczny, leukopenię, neutropenię i obrzęk obwodowy.

Wystąpienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny zestawiono w tabeli poniżej.

Częstość występowania została sklasyfikowana w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (nie może być ustalona 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
Bardzo rzadko:	reakcje anafilaktyczne ⁶
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo rzadko:	cukrzyca ^{1,5,7}
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często:	zawroty głowy ⁴ , senność ² , bóle głowy
Często:	omdlenia ⁴
Niezbyt często:	drgawki, zespół niespokojnych nóg ¹
Bardzo rzadko:	późne dyskinezy ⁶
Zaburzenia serca Często:	tachykardia ⁴
Zaburzenia naczyniowe Często:	niedociśnienie ortostatyczne ⁴
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Często:	nieżyt błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit Często:	suchość w ustach, zaparcia, niestrawność
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Rzadko:	żółtaczka ⁶
Bardzo rzadko:	zapalenie wątroby ⁶
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Bardzo rzadko:	obrzęk naczynioruchowy ⁶ , zespół Stevensa-Johnsona ⁶
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Rzadko:	priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często:	łagodna astenia, obrzęk obwodowy

Rzadko:	złośliwy zespół neuroleptyczny ¹
Badania diagnostyczne Często:	zwiększenie masy ciała, zwiększenie aktywności transaminaz (AlAT i AspAT) ³ , zmniejszenie liczby neutrofili, zwiększenie stężenia glukozy do wartości hiperglikemicznych
Niezbyt często:	zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGTP) ³ , zwiększenie stężenia trójglicerydów, zwiększenie stężenia cholesterolu (głównie frakcji LDL)

- (1) Patrz punkt 4.4
- (2) Senność występuje zazwyczaj podczas pierwszych dwóch tygodniach leczenia i zwykle ustępuje wraz z kontynuowaniem leczenia kwetiapiną.
- (3) Bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT) lub gamma-glutamylotransferazy obserwowano u niektórych pacjentów otrzymujących kwetiapinę. Zwiększona aktywność zwykle powracała do normy podczas dalszego leczenia kwetiapiną.
- (4) Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, blokujących receptory alfa-1 adrenergiczne, kwetiapina może indukować niedociśnienie ortostatyczne z zawrotami głowy, częstoskurcz i u niektórych pacjentów omdlenia, zwłaszcza w początkowym okresie ustalania dawki (patrz punkt 4.4).
- (5) W bardzo rzadkich przypadkach obserwowano zaostrzenie istniejącej cukrzycy.
- (6) Częstość tych działań niepożądanych określono na podstawie danych po wprowadzeniu leku do obrotu.
- (7) Glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl lub glikemia po posiłku ≥ 200 mg/dl co najmniej w jednym przypadku.

Wydłużenie odstępu QT, arytmie komorowe, zespołu nagłej śmierci, zatrzymanie krążenia i częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes* odnotowano przy jednoczesnym stosowaniu neuroleptyków i przypadki te są uważane za efekty klasy.

Leczenie kwetiapiną związane było z niewielkim, zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy, zwłaszcza całkowitej tyroksyny i wolnej tyroksyny (T_4). Zmniejszenie stężenia całkowitej i wolnej tyroksyny było najbardziej zaznaczone w pierwszych dwóch do czterech tygodniach leczenia kwetiapiną, bez dalszego zmniejszania w trakcie długotrwałego stosowania.. Prawie zawsze zakończenie leczenia kwetiapiną powodowało powrót stężenia całkowitej i wolnej T_4 do wartości prawidłowych, niezależnie od długości leczenia. Niewielkie zmniejszenie wartości całkowitej T_3 i odwróconej T_3 obserwowano tylko po stosowanych wysokich dawkach. Stężenie globuliny wiążącej tyroksynę (TBG) pozostawał niezmienny, podobnie jak stężenie hormonu stymulującego tarczycę (TSH); kwetiapina nie powodowała też klinicznie znaczących objawów niedoczynności tarczycy.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych po ciężkim przedawkowaniu dawką 13,6 g i w badaniach po wprowadzeniu produktu na rynek po zastosowaniu mniejszych dawek, takich jak 6 g kwetiapiny podanej pojedynczo, obserwowano przypadki śmiertelne. Jednakże donoszono też o przypadkach przeżycia po ciężkich przedawkowaniach z zastosowaniem dawek do 30 g. Z doświadczeń po wprowadzeniu produktu na rynek wynika, że w bardzo rzadkich przypadkach przedawkowanie kwetiapiny podanej pojedynczo zakończyło się śmiercią, śpiączką lub wydłużeniem odstępu QT.

U pacjentów z uprzednio istniejącymi ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego ryzyko wystąpienia objawów przedawkowania może być zwiększone (patrz punkt 4.4: Choroby układu sercowo-naczyniowego).

Ogólnie, obserwowane objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania wynikają z nasilonych, znanych działań farmakologicznych substancji czynnej i obejmują senność i uspokojenie, częstoskurcz i niedociśnienie.

Brak swoistej odtrutki dla kwetiapiny. W razie ciężkiego zatrucia, należy rozważyć możliwość jednoczesnego zatrucia kilkoma substancjami czynnymi; zalecane jest zastosowanie procedur intensywnej opieki medycznej, w tym zapewnienie i podtrzymanie drożności dróg oddechowych, zapewnienie odpowiedniego natlenowania i wentylacji, monitorowanie i podtrzymanie czynności układu sercowo-naczyniowego. Chociaż zapobieganie wchłonięciu leku po przedawkowaniu nie było badane, należy rozważyć płukanie żołądka (po intubacji, jeżeli pacjent jest nieprzytomny) i podanie węgla aktywnego razem ze środkami przeczyszczającymi.

Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską z monitorowaniem podstawowych parametrów życiowych, aż do całkowitego powrotu do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej czynny metabolit występujący w osoczu ludzi N-dealikilokwetiapina, oddziałują z wieloma receptorami neuroprzekaźnikowych. Zarówno kwetiapina, jak i N-dealikilokwetiapina wykazują powinowactwo do receptorów serotonergicznych (5HT₂) i receptorów dopaminergicznych D₁ i D₂ w mózgu. Uznaje się, że działanie antagonistyczne na receptory 5HT₂ i D₂, przy znacznej przewadze powinowactwa do receptora 5HT₂ niż do D₂, odpowiada za właściwości przeciwpsychotyczne kwetiapiny i mniejsze powinowactwo do transportera noradrenaliny (ang. NET). Kwetiapina i N-dealikilokwetiapina mają duże powinowactwo do receptorów histaminergicznych i alfa-1-adrenergicznych, mniejsze zaś do receptorów alfa-2-adrenergicznych i serotoninowych 5HT_{1A}. Kwetiapina nie wykazuje znaczącego powinowactwa do receptorów cholinergicznych typu muskarynowego ani receptorów benzodiazepinowych.

Działanie farmakodynamiczne

Kwetiapina wykazuje aktywność w testach na działanie przeciwpsychotyczne, takich jak test odruchu unikania. Hamuje również aktywność agonistów dopaminy, mierzoną metodą elektrofizjologiczną lub ocenianą przez obserwację zachowań. Ponadto kwetiapina zwiększa stężenie metabolitów dopaminy (neurochemiczny wskaźnik blokady receptorów D₂). Nie wiadomo w jakim stopniu N-dealikilowy metabolit kwetiapiny przyczynia się do aktywności farmakologicznej kwetiapiny u ludzi.

W badaniach przedklinicznych oceniających pozapiramidowe działania niepożądane stwierdzono, że kwetiapina wykazuje profil nietypowy, różny od standardowych leków przeciwpsychotycznych. Kwetiapina nie powoduje nadwrażliwości receptora D₂ po długotrwałym stosowaniu. W dawkach zapewniających skuteczną blokadę receptorów D₂ działanie kataleptyczne jest nieznaczne. Po długotrwałym stosowaniu kwetiapina wykazuje wybiórcze powinowactwo do układu limbicznego, hamując depolaryzację w neuronach mezo limbicznych, ale nie w neuronach nigrostriatalnych zawierających dopaminę. Kwetiapina podawana doraźnie lub długotrwale w minimalnym stopniu powoduje dystonię u małp kapucynek, uwrażliwionych na haloperydol i nieprzyjmujących wcześniej żadnych produktów leczniczych. Wyniki tych badań wskazują, że kwetiapina prawdopodobnie tylko w minimalnym stopniu wywołuje pozapiramidowe działania niepożądane. Ponadto przyjmuje się, że substancje o minimalnej tendencji do wywoływania pozapiramidowych działań niepożądanych charakteryzują się także małym ryzykiem wywoływania dyskinez późnych (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

W trzech kontrolowanych placebo badaniach u chorych na schizofrenię, w których stosowano różne dawki kwetiapiny, nie stwierdzono różnic między grupami otrzymującymi kwetiapinę i placebo pod względem częstości pozapiramidowych działań niepożądanych czy stosowania dodatkowych leków przeciwocholinergicznym. W jednym badaniu kontrolowanym placebo, z zastosowaniem ustalonych dawek dobowych kwetiapiny od 75 do 750 mg, nie stwierdzono różnic między grupami otrzymującymi kwetiapinę i placebo pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych ani stosowania dodatkowych leków przeciwocholinergicznym.

W czterech kontrolowanych placebo badaniach (w dwóch z kwetiapiną stosowaną w monoterapii, a w dwóch podawaną jednocześnie z litem lub diwalproinianem sodu) oceniano skuteczność dawek dobowych do 800 mg kwetiapiny w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów maniakalnych. Nie stwierdzono różnic między grupą leczoną kwetiapiną i grupą otrzymującą placebo pod względem częstości objawów pozapiramidowych ani stosowania dodatkowych leków przeciwocholinergicznym. Brak indukcji pozapiramidowych działań niepożądanych jest uznane jako cecha atypowych leków przeciwpsychotycznych.

W badaniach kontrolowanych placebo u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą w przebiegu otępienia, częstość działań niepożądanych związanych z krążeniem mózgowym w grupie leczonej kwetiapiną nie była większa niż w grupie otrzymującej placebo (w przeliczeniu na 100 pacjentolat).

W przeciwieństwie do wielu innych leków przeciwpsychotycznych, kwetiapina nie powoduje trwałego zwiększenia stężenia prolaktyny, co jest uważane za charakterystyczną cechę atypowych leków przeciwpsychotycznych. W badaniu klinicznym u pacjentów ze schizofrenią, w którym stosowano różne, stałe dawki, nie stwierdzono różnic między kwetiapiną (w przedziale dawek zalecanych) i placebo w odniesieniu do stężenia prolaktyny mierzonego pod koniec badania.

Dwa badania u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich epizodami maniakalnymi wykazały, że kwetiapina stosowana w monoterapii była bardziej skuteczna niż placebo pod względem ograniczenia objawów manii po upływie 3 i 12 tygodni. Brak wyników długotrwałych badań dotyczących skuteczności kwetiapiny w zapobieganiu kolejnym epizodom maniakalnym lub depresyjnym. Dane z badań dotyczących stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z litem lub diwalproinianem w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych są ograniczone. Mimo to leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Dane te wskazują na występowanie działania addycyjnego w trzecim tygodniu leczenia. W drugim badaniu nie stwierdzono działania addycyjnego w szóstym tygodniu leczenia.

Brak wyników badań dotyczących leczenia skojarzonego po 6. tygodniu.

Mediana dawki kwetiapiny u osób reagujących na leczenie w ostatnim tygodniu wynosiła około 600 mg na dobę, a dawka dobową u około 85% osób reagujących na leczenie mieściła się w przedziale od 400 do 800 mg.

Badania kliniczne wykazały, że kwetiapina jest skuteczna po podaniu dwa razy na dobę, chociaż jej okres półtrwania wynosi około 7 godzin.

Obserwacje te zostały potwierdzone w badaniu z użyciem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), która wykazała, że kwetiapina wiąże się z receptorami 5HT₂ i D₂ przez okres do 12 godzin. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dawek większych niż 800 mg.

Skuteczność długotrwałego stosowania kwetiapiny w zapobieganiu nawrotom schizofrenii nie była oceniana w badaniach klinicznych z zastosowaniem ślepej próby. W badaniach otwartych, przeprowadzonych u pacjentów ze schizofrenią, skuteczność kwetiapiny utrzymywała się podczas kontynuacji leczenia u pacjentów, którzy wykazywali początkową odpowiedź na lek, co wskazuje na skuteczność długotrwałego leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym kwetiapina jest dobrze wchłaniana i w znacznym stopniu metabolizowana. Spożycie pokarmu nie zmniejsza znacząco biodostępności kwetiapiny. Kwetiapina wiąże się z białkami osocza w około 83%. Największe molowe stężenie w stanie stacjonarnym czynnego metabolitu, N-dealikilokwetiapiny, stanowi 35% stężenia kwetiapiny. Okresy półtrwania kwetiapiny i N-dealikilokwetiapiny w fazie eliminacji wynoszą, odpowiednio, około 7 i 12 godzin.

Farmakokinetyka kwetiapiny i N-dealikilokwetiapiny ma charakter liniowy w zalecanym zakresie dawek. Kinetyka kwetiapiny jest taka sama u mężczyzn i kobiet.

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

U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) średni klirens osoczowy kwetiapiny był zmniejszony o około 25%, chociaż indywidualne wartości klirensu pozostawały w przedziale wartości stwierdzanych u osób zdrowych. Mniej niż 5% średniej dawki frakcji wolnej kwetiapiny i czynnego metabolitu osoczowego (N-dealikilokwetiapiny) wydalone jest w moczu.

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu kwetiapiny znakowanej radioizotopem mniej niż 5% podanej substancji wydalone jest w postaci niezmienionej w moczu lub w kale. Około 73% radioaktywności wykrywane jest w moczu, a 21% w kale. U osób z zaburzeniami czynności wątroby (stabilna marskość poalkoholowa) średni klirens osoczowy kwetiapiny jest zmniejszony o około 25%. Ponieważ kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby można oczekiwać zwiększenia stężenia leku w osoczu i może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Badania *in vitro* potwierdziły, że izoenzym CYP3A4 jest podstawowym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny z udziałem układu cytochromu P450. Izoenzym CYP3A4 bierze główny udział w wytwarzaniu i eliminacji N-dealikilokwetiapiny.

Stwierdzono, że *in vitro* kwetiapina i niektóre jej metabolity (w tym N-dealikilokwetiapina) są słabymi inhibitorami aktywności izoenzymów 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4, należących do układu cytochromu P450, ale tylko w stężeniach około 5 do 50 razy większych od stężeń występujących po zastosowaniu u ludzi dawek dobowych od 300 do 800 mg. Na podstawie wyników badań *in vitro* jest mało prawdopodobne, aby kwetiapina mogła powodować klinicznie istotne zahamowanie zależnego od cytochromu P450 metabolizmu innych leków stosowanych w tym samym czasie. Badania na zwierzętach wskazują, że kwetiapina może pobudzać aktywność enzymów cytochromu P450. Z drugiej strony, specyficzne badanie interakcji u pacjentów z psychozą nie wykazało zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

U szczurów stwierdzono złogi barwnikowe w tarczycy; u małp z gatunku *Cynomolgus* - przerost komórek pęcherzykowych tarczycy wraz ze zmniejszeniem stężenia T_3 w osoczu, stężenia hemoglobiny oraz liczby erytrocytów i leukocytów; u psów - zmętnienie soczewki i zaćmę. Dane te należy uwzględnić w analizie korzyści i ryzyka u pacjentów leczonych kwetiapiną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon K29-32
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

Otoczka
Opadry II White 33G28435 o składzie:
Hypromeloza 6cP
Laktoza jednowodna
Makrogoł 3350
Triacetyna
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (PVC/PVDC/Al, PVC/Al.)
Pojemniki do tabletek (HDPE)

Wielkości opakowań:

Blistry:
Quemed 300 mg tabletki powlekane: 30, 60, 90, 100 tabletek

Pojemniki do tabletek:
Quemed 300 mg tabletki powlekane: 60, 250 tabletek

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medis ehf.
Reykjavíkurvegur 78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. **NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
9. **DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**
10. **DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**