CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gentiapin, 300 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 300 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny).

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna 84 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Okrągła, obustronnie wypukła, koloru białego, z jednostronną linią podziału

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Gentiapin należy podawać dwa razy na dobę, z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Dorośli:
W leczeniu schizofrenii całkowita dawka dobowa w pierwszych czterech dniach leczenia wynosi 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.) i 300 mg (dzień 4.).

Począwszy od 4. dnia dawkę należy zwiększać do skutecznej dawki wynoszącej zazwyczaj 300 do 450 mg/dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji u danego pacjenta, dawkę można dostosować w zakresie 150 do 750 mg/dobę.

W leczeniu epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych 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.). Dalsze zwiększanie dawki do maksymalnie 800 mg/dobę w 6. dniu terapii należy przeprowadzać, zwiększając dawkowanie o nie więcej niż 200 mg/dobę.
W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji u danego pacjenta, dawkę można dostosować w zakresie 200 do 800 mg/dobę. Skuteczna dawka zazwyczaj mieści się w zakresie 400 do 800 mg/dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie leczenia. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji danego pacjenta, może być potrzebne wolniejsze zwiększanie dawki i mniejsza, niż u młodszych pacjentów, dobowa dawka terapeutyczna. U osób w podeszłym wieku średni osoczowy klirens kwetiapiny był mniejszy o 30–50% w porównaniu z młodszymi pacjentami.

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

Zaburzenia czynności nerek:
Nie ma konieczności zmiany dawki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby:
Kwetiapina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie, dlatego należy ją stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami wątroby, szczególnie w początkowym okresie podawania. Zaleca się, aby pacjenci ze znaną niewydolnością wątroby rozpoczynali leczenie od dawki 25 mg/dobę. Dawkę należy zwiększać, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji u danego pacjenta, codziennie o 25 do 50 mg/dobę, aż do osiągnięcia skutecznej dawki terapeutycznej.

Produkt Gentiapin dostępny jest jako: Gentiapin, 25 mg, tabletki powlekane; Gentiapin, 100 mg, tabletki powlekane; Gentiapin, 150 mg, tabletki powlekane; Gentiapin, 200 mg, tabletki powlekane; Gentiapin, 300 mg, tabletki powlekane; oraz Gentiapin, Zestaw Startowy, tabletki powlekane (w opakowaniu znajduje się 6 tabletek po 25 mg, 3 tabletki po 100 mg i 1 tabletka po 200 mg kwetiapiny).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

Równoległe podawanie inhibitorów cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy HIV, azolowe leki przeciwgrzybicze, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon, jest przeciwwskazane. Patrz również punkt 4.5.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Choroby układu sercowo-naczyniowego
Kwetiapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów ze stwierdzoną chorobą serca i naczyń, chorobą układu naczyniowego mózgu oraz w innych stanach predysponujących do hipotensji. Kwetiapina może powodować ortostatyczne spadki ciśnienia, szczególnie w początkowym okresie dostosowywania dawki, dlatego w takim przypadku należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wydłużenie okresów stopniowania podczas zwiększania dawki.

Napady padaczkowe
W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy w częstości napadów padaczki u pacjentów leczonych kwetiapiną i otrzymujących placebo. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zalecana jest ostrożność podczas leczenia pacjentów z napadami padaczkowymi w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Objawy pozapiramidowe

W kontrolowanych badaniach klinicznych częstość objawów pozapiramidowych nie różniła się u pacjentów leczonych kwetiapiną w zalecanym zakresie dawek terapeutycznych w stosunku do pacjentów otrzymujących placebo.

Dyskinezy późne
W razie stwierdzenia objawów dyskinez późnych należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie kwetiapiny (patrz punkt 4.8).

Złośliwy zespół neuroleptyczny
Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego jest związane z leczeniem lekami przeciwpsychotycznymi, w tym również kwetiapiną (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej. W razie ich wystąpienia należy przerwać podawanie kwetiapiny i zapewnić właściwe leczenie.

Ostra neutropenia
W badaniach klinicznych, w których stosowano kwetiapinę, rzadko występowała ostra neutropenia (liczba granulocytów obojętnochłonnych poniżej 0,5 x 10^9/l). Większość takich przypadków stwierdzano w okresie pierwszych kilku miesięcy leczenia kwetiapiną. Nie wykazano zależności między dawką leku a wystąpieniem ostrej neutropenii. Możliwymi czynnikami ryzyka neutropenii są wcześniejsza leukopenia oraz neutropenia polekowa w przeszłości. U pacjentów, u których liczba neutrofilów jest niższa niż 1,0 x 10^9/l, należy przerwać podawanie kwetiapiny. Pacjenci powinni być monitorowani w kierunku objawów zakażenia, należy też sprawdzać u nich liczbę neutrofilów (aż do momentu przekroczenia wartości 1,5 x 10^9/l) (patrz punkt 4.8).

Interakcje
Patrz również punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z lekami silnie indukującymi enzymy wątrobowe, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, znacząco obniża stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących lek indukujący enzymy wątrobowe leczenie kwetiapiną należy rozpocząć tylko, jeśli lekarz uzna, że korzyści ze stosowania kwetiapiny przewyższają ryzyko odstawienia leku indukującego enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby wszelkie zmiany leczenia lekiem indukującym przeprowadzać stopniowo i jeśli to konieczne, zastąpić lekiem niewykazującym właściwości indukujących enzymów wątrobowych (np. walproinianem sodu).

Hiperglikemia
W bardzo rzadkich przypadkach w trakcie leczenia kwetiapiną obserwowano hiperglikemię lub zaostrzenie objawów wcześniejszej cukrzycy. Zalecane jest odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjentów z cukrzycą i pacjentów z czynnikami ryzyka cukrzycy (patrz również punkt 4.8).

Zaburzenia gospodarki lipidowej
W badaniach klinicznych, w których stosowano kwetiapinę, obserwowano zwiększenie stężenia trójglicerydów oraz cholesterolu (patrz punkt 4.8). W razie wzrostu stężenia lipidów należy wdrożyć odpowiednie postępowanie kliniczne.

Wydłużenie odstępu QT
W badaniach klinicznych, w przypadku stosowania leku zgodnie z ChPL, nie stwierdzono związku między przyjmowaniem kwetiapiny a przetrwałym wydłużeniem bezwzględnych wartości odstępu QT. Wydłużenie odstępu QT zaobserwowano natomiast po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, przepisując kwetiapinę pacjentom z chorobą serca i naczyń lub z wydłużeniem

odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Ostrożność jest również konieczna, gdy kwetiapina jest stosowana jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QTc i neuroleptykami, szczególnie u osób starszych, u pacjentów z wrodzonym zespołem długiego QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

Objawy odstawienia
Po nagłym zaprzestaniu stosowania kwetiapiny opisywano ostre objawy odstawienia, takie jak nudności, ból głowy, biegunkę, zawroty głowy, drażliwość, wymioty i bezsenność. Zaleca się stopniowe odstawianie leku przez okres nie krótszy niż 1 -2 tygodni.

Osoby w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem
Gentiapin nie jest dopuszczony do leczenia psychozy związanej z otępieniem.

W randomizowanych badaniach z grupą kontrolną placebo zaobserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka mózgowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów z otępieniem stosujących niektóre nietypowe leki przeciwpsychotyczne. Mechanizm tego podwyższonego ryzyka jest nieznany. Nie można wykluczyć podwyższonego ryzyka dla innych leków przeciwpsychotycznych lub w innych populacjach pacjentów. Produkt Gentiapin należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu.

W metaanalizie nietypowych leków przeciwpsychotycznych wykazano zwiększone ryzyko zgonu u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem leczonych kwetiapiną względem grupy otrzymującej placebo. Jednakże w dwóch 10-tygodniowych badaniach z udziałem pacjentów leczonych kwetiapiną z grupą kontrolną placebo w tej samej populacji pacjentów (n=710; średni wiek: 83 lat; zakres wiekowy: 56-99 lat) wskaźnik umieralności pacjentów leczonych kwetiapiną wynosił 5,5% w porównaniu z 3,2% w grupie placebo. Zgony pacjentów w tych badaniach spowodowane były różnymi przyczynami, spodziewanymi w tej populacji. Powyższe badania nie wykazały związku przyczynowego między leczeniem kwetiapiną a zgonami pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem.

Dodatkowe informacje
Dane dotyczące kwetiapiny stosowanej w skojarzeniu z diwalproinianem lub litem w umiarkowanych lub ciężkich epizodach maniakalnych są ograniczone; choć leczenie skojarzone było dobrze tolerowane (patrz punkty 4.8 i 5.1). Badania wykazały działanie addycyjne w 3. tygodniu. Drugie badanie nie wykazało działania addycyjnego w 6. tygodniu. Brak danych z leczenia skojarzonego dłuższego niż 6 tygodni.

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 oraz w trakcie leczenia produktem Gentiapin oraz podjąć działania prewencyjne.

Tabletki kwetiapiny zawierają laktozę jednowodną. Pacjenci obarczeni pewnymi rzadko występującymi zaburzeniami dziedzicznymi, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego leku.

Jedna z substancji pomocniczych produktu Gentiapin 25 mg, żółcień pomarańczowa (E110), może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Kwetiapina oddziaływuje przede wszystkim na czynność ośrodkowego układu nerwowego. Z tego względu Gentiapin należy stosować ostrożnie w połączeniu z innymi lekami oddziałującymi na ośrodkowy układ nerwowy i z alkoholem.

Głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest cytochrom P450 (CYP) 3A4. W badaniu interakcji u zdrowych ochotników jednoczesne podawanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem, będącym inhibitorem CYP3A4, powodowało 5- do 8-krotnego zwiększenie wartości pola pod krzywą (AUC) dla kwetiapiny. Na tej podstawie jednoczesne stosowanie kwetiapiny z inhibitorami CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się również stosowania kwetiapiny łącznie z sokiem grejpfrutowym.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dawek wielokrotnych, prowadzonych w celu ustalenia farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed i podczas leczenia karbamazepiną (lek indukujący enzymy wątrobowe), jednoczesne podawanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Powodowało to zmniejszenie ekspozycji ogólnoustrojowej na kwetiapinę (mierzonej przez AUC) do średnio 13% wartości występujących po podaniu samej kwetiapiny; u niektórych pacjentów obserwowano jeszcze silniejszy efekt. W wyniku tej interakcji może wystąpić zmniejszenie stężenia kwetiapiny w osoczu, co może wpłynąć na skuteczność leczenia kwetiapiną. Równoległe stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (innego leku indukującego enzymy mikrosomalne) powodowało znaczne zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 450%. U pacjentów otrzymujących lek indukujący enzymy wątrobowe leczenie kwetiapiną należy rozpocząć tylko, jeśli lekarz uzna, że korzyści stosowania kwetiapiny przewyższają ryzyko odstawienia leku indukującego enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby wszelkie zmiany leczenia lekiem indukującym przeprowadzać stopniowo i, jeśli to konieczne, zastąpić lekiem niewykazującym właściwości indukujących enzymy wątrobowe (np. walproinianem sodu) (patrz również punkt 4.4).

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

Jednoczesne stosowanie leków przeciwpsychotycznych rysperydonu lub haloperydolu nie wpływało istotnie na farmakokinetykę kwetiapiny. Równoległe stosowanie kwetiapiny i tiorydazyny powodowało zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%.

Równoległe stosowanie kwetiapiny z cymetydyną nie wpływało na farmakokinetykę kwetiapiny.

Równoległe stosowanie kwetiapiny z litem nie wpływało na farmakokinetykę litu.

Parametry farmakokinetyczne walproinianu sodu i kwetiapiny nie zmieniały się w klinicznie istotnym stopniu przy równoległym stosowaniu.

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji powszechnie stosowanych leków sercowo-naczyniowych.

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

4.6 Ciąża i laktacja

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania kwetiapiny u kobiet w okresie ciąży. Dotychczas nie wykazano szkodliwości leku w badaniach na zwierzętach, niemniej nie zbadano jeszcze potencjalnego wpływu na zdolność widzenia u płodów. Z tego powodu kwetiapinę należy

stosować w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko. W przypadkach, kiedy podczas ciąży stosowano kwetiapinę, obserwowano objawy odstawienia u noworodków.

Nie wiadomo, w jakim stopniu kwetiapina przenika do mleka kobiecego. Z tego względu zaleca się, aby kobiety karmiące unikały karmienia piersią w trakcie stosowania produktu Gentiapin.

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

Ze względu na wpływ kwetiapiny na czynność ośrodkowego układu nerwowego, lek może utrudniać wykonywanie czynności wymagających czujności umysłowej. Z tego względu pacjentów należy ostrzec, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn do chwili określenia ich podatności osobniczej na lek.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane reakcje niepożądane podczas leczenia kwetiapiną to: senność, zawroty głowy, suchość błon śluzowych jamy ustnej, łagodne osłabienie, zaparcia, tachykardia, ortostatyczny spadek ciśnienia i dyspepsja.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, w trakcie leczenia kwetiapiną mogą wystąpić: przyrost masy ciała, omdlenia, złośliwy zespół neuroleptyczny, leukopenia, neutropenia i obrzęki obwodowe.

Częstość występowania reakcji niepożądanych związanych z leczeniem kwetiapiną przedstawiono poniżej zgodnie z formatem zalecanym przez Radę Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych (Grupa Robocza CIOMS III; 1995).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych została sklasyfikowana następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10000 do <1/1000) i bardzo rzadko (<1/10000).	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często:	Leukopenia[1]
Niezbyt często:	Eozynofilia
Nieznana częstość:	Neutropenia[1]
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często:	Nadwrażliwość
Bardzo rzadko:	Reakcja anafilaktyczna[6]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo rzadko:	Cukrzyca[1, 5, 6]
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Zawroty głowy[4], senność[2], ból głowy
Często:	Omdlenia [4]
Niezbyt często:	Napady padaczkowe[1], zespół niespokojnych nóg
Bardzo rzadko:	Dyskinezy późne[6]
Zaburzenia serca	
Często:	Tachykardia [4]
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Ortostatyczne spadki ciśnienia[4]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Nieżyt nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Suchość błon śluzowych jamy ustnej, 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	
Bardzo często	Objawy odstawienia [1,8]
Często:	Łagodne osłabienie, obrzęk obwodowy
Rzadko:	Złośliwy zespół neuroleptyczny[1]
Badania diagnostyczne	

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych została sklasyfikowana następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10000 do <1/1000) i bardzo rzadko (<1/10000).	
Bardzo często	Zwiększenie stężenia trójglicerydów w osoczu [9]
	Zwiększenie stężenia całkowitego cholesterolu (głównie frakcji LDL) [10]
Często:	Zwiększenie masy ciała, zwiększenie aktywności aminotrasferaz (AlAT, AspAT)[3], zmniejszona liczba neutrofilów[8], przekroczenie dopuszczalnych stężeń glukozy we krwi [7]
Niezbyt często:	Podwyższone stężenia gamma-GT[3]

(1) Patrz punkt 4.4.
(2) Senność występuje najczęściej podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia i zwykle ustępuje po dalszym podawaniu produktu Gentiapin.
(3) Obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT) lub gamma-GT u niektórych pacjentów otrzymujących produkt Gentiapin. To zwiększenie aktywności było na ogół odwracalne, jeśli kontynuowano leczenie produktem Gentiapin.
(4) Gentiapin, podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne wykazujące aktywność α_1-adrenolityczną, może powodować ortostatyczny spadek ciśnienia połączony z zawrotami głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów omdleniem, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki leku (patrz punkt 4.4).
(5) W bardzo rzadkich przypadkach odnotowywano zaostrzenie objawów wcześniej istniejącej cukrzycy.
(6) Częstość tych reakcji niepożądanych obliczono wyłącznie w oparciu o dane po wprowadzeniu leku do obrotu.
(7) Co najmniej jeden wynik pomiaru glikemii na czczo ≥126mg/dl (≥7,0 mmol/l) lub glikemia poposiłkowa ≥200mg/dl (≥11,1 mmol/l)
(8) W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, mających na celu ocenę objawów odstawienia kwetiapiny stosowanej w monoterapii, do najczęściej obserwowanych objawów odstawienia zaliczono: senność, nudności, ból głowy, biegunkę, wymioty, zawroty głowy oraz drażliwość. Częstość tych objawów zmniejszyła się istotnie po tygodniu od odstawienia leku.
(9) Co najmniej jednokrotny pomiar trójglicerydów ≥200 mg/dl (≥2,258 mmol/l)
(10) Co najmniej jednokrotny pomiar cholesterolu ≥240 mg/dl (≥6,2064 mmol/l)

Przypadki wydłużenia odstępu QT, niemiarowości komorowej, nagłego niewyjaśnionego zgonu, zatrzymania akcji serca i zaburzeń typu *torsade de pointes* obserwowano podczas stosowania neuroleptyków i uznaje się je za efekt klasy.

Leczenie kwetiapiną wiąże się również z niewielkim zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy we krwi, głównie T_4 i fT_4 (całkowitej i wolnej tyroksyny). Zmniejszenie stężeń całkowitej i wolnej T_4 jest najbardziej wyraźne w okresie pierwszych 2-4 tygodni leczenia kwetiapiną, a następnie utrzymuje się na niezmienionym poziomie przez długotrwałe leczenie. Prawie we wszystkich przypadkach przerwanie leczenia kwetiapiną powodowało normalizację stężeń całkowitej i wolnej T_4, bez względu na czas trwania leczenia. Mniej znaczne niż w przypadku T_4 i fT_4 obniżenia stężeń T_3 i rT_3 (całkowitej i odwróconej trijodotyroniny) obserwowano tylko po zastosowaniu większych dawek. Nie obserwowano zmian stężenia TBG ani na ogół wzajemnego zwiększenia stężenia TSH, co nie wskazuje, aby kwetiapina wywoływała istotne klinicznie objawy niedoczynności tarczycy.

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano występowanie przypadków żylnych zatorów z zakrzepami, z włączeniem zatoru tętnicy płucnej oraz przypadków głębokiej, żylnej zakrzepicy - częstości występowania nieznana.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych odnotowywano zgony po ostrym przedawkowaniu dawką 13,6 gramów, a

po wprowadzeniu leku do obrotu w dawkach wynoszących zaledwie 6 gramów samej kwetiapiny. Jednak opisano również przypadki przeżycia po ostrym przedawkowaniu dawkami do 30 gramów. Po wprowadzeniu leku do obrotu opisywano bardzo rzadkie przypadki przedawkowania samą kwetiapiną prowadzące do zgonu lub śpiączki, bądź też wydłużenia odstępu QT.

U pacjentów z wcześniej obecną ciężką chorobą układu krążenia istnieje podwyższone ryzyko skutków przedawkowania (patrz punkt 4.4).

Na ogół zgłaszane objawy były wywołane nadmiernym nasileniem znanego działania farmakologicznego leku, tj. senność i sedacja, tachykardia i spadek ciśnienia tętniczego.

Nie istnieje swoiste antidotum dla kwetiapiny. W razie ciężkiego zatrucia, należy uwzględnić możliwość zatrucia wielolekowego. Zaleca się wówczas leczenie pacjenta na oddziale intensywnej terapii, obejmujące uzyskanie i utrzymanie drożności dróg oddechowych w celu zapewnienia właściwego utlenowania i wentylacji oraz monitorowanie i podtrzymywanie czynności układu krążenia. Mimo że nie badano zapobiegania wchłanianiu przy przedawkowaniu, należy rozważyć płukanie żołądka (po intubacji, jeśli pacjent jest nieprzytomny) i podanie węgla aktywowanego łącznie ze środkiem przeczyszczającym.

Ścisłą obserwację lekarską i monitorowanie pacjenta należy prowadzić do chwili powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpsychotyczne
Kod ATC: N05A H04

Mechanizm działania:
Kwetiapina jest nietypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej aktywny metabolit w osoczu ludzkim, N-dezalkilokwetiapina, oddziałują z wieloma receptorami neuroprzekaźników. Kwetiapina i N-dezalkilokwetiapina wykazują powinowactwo do receptorów serotoninowych ($5HT_2$) i receptorów dopaminowych (D_1 i D_2) w mózgu. Uważa się, że taki rodzaj antagonizmu receptorowego z większą selektywnością wobec $5HT_2$ względem receptorów D_2 jest odpowiedzialny za kliniczne właściwości przeciwpsychotyczne kwetiapiny oraz jej niewielki wpływ na powstawanie objawów pozapiramidowych. Dodatkowo N-dezalkilokwetiapina wykazuje silne powinowactwo do transportera norepinefryny (NET). Kwetiapina i N-dezalkilokwetiapina wykazują również silne powinowactwo do receptorów histaminergicznych i α_1-adrenergicznych oraz mniejsze powinowactwo do receptorów α_2-adrenergicznych i serotoninowych $5HT_1A$. Powinowactwo kwetiapiny do cholinergicznych receptorów muskarynowych lub benzodiazepinowych jest nieznaczne.

Efekty farmakodynamiczne:
Kwetiapina wykazuje aktywność w testach aktywności przeciwpsychotycznej, takich jak test odruchu unikania. Blokuje również działanie agonistów dopaminowych (mierzone w testach behawioralnych lub elektrofizjologicznych) i podnosi stężenie metabolitów dopaminy — wskaźnika neurochemicznego blokady receptora D_2.

Badania przedkliniczne w kierunku objawów pozapiramidowych wykazały, że kwetiapina różni się od standardowych leków przeciwpsychotycznych i wykazuje nietypowy profil. Przy stosowaniu przewlekłym kwetiapina nie wywołuje sensytyzacji receptora dopaminowego D_2. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie kataleptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D_2. Przy podawaniu przewlekłym kwetiapina charakteryzuje się

wybiórczym działaniem w układzie limbicznym, powodując blok depolaryzacyjny w neuronach układu mezolimbicznego, ale nie w neuronach układu nigrostriatalnego zawierającego dopaminę. Kwetiapina po doraźnym lub przewlekłym podaniu w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małp kapucynek uwrażliwionych na działanie haloperydolu lub uprzednio nieleczonych. Wyniki tych badań wskazują, że kwetiapina powinna wpływać minimalnie na powstawanie objawów pozapiramidowych; przypuszcza się również, że leki w małym stopniu wpływające na występowanie objawów pozapiramidowych, mają również mniejszy wpływ na występowanie dyskinez późnych (patrz punkt 4.8).

Zakres, w jakim metabolit kwetiapiny, N-dezalkilokwetiapina, przyczynia się do aktywności farmakologicznej kwetiapiny u ludzi, jest nieznany.

Skuteczność kliniczna:
W trzech, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, u pacjentów ze schizofrenią, z użyciem różnych dawek kwetiapiny nie wykazano różnic między grupami otrzymującymi kwetiapinę i placebo pod względem częstości objawów pozapiramidowych ani jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznych. W badaniu z grupą kontrolną placebo, u pacjentów otrzymujących stałe dawki kwetiapiny w zakresie 75 do 750 mg/dobę nie stwierdzono ani częstszego występowania objawów pozapiramidowych, ani zwiększonego stosowania leków antycholinergicznych.

W czterech badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, u pacjentów stosujących kwetiapinę w dawkach do 800 mg/dobę w leczeniu umiarkowanych i ciężkich epizodów maniakalnych (dwa badania oceniające monoterapię i dwa oceniające leczenie skojarzone z litem lub diwalproinianem) nie stwierdzono różnic w stosunku do grupy placebo w zakresie częstości występowania objawów pozapiramidowych ani jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznych.

Brak wywoływania objawów pozapiramidowych uważa się za charakterystyczną cechę nietypowych leków przeciwpsychotycznych.

W badaniach z grupą kontrolną placebo u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem częstość mózgowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych na 100 pacjento-lat nie była większa u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo.

W przeciwieństwie do wielu innych leków przeciwpsychotycznych, kwetiapina nie wywołuje długotrwałego zwiększenia stężenia prolaktyny, co uważane jest za charakterystyczną cechę nietypowych leków przeciwpsychotycznych. U pacjentów ze schizofrenią przyjmujących wielokrotne stałe dawki leku badanie kliniczne nie wykazało różnic w stężeniu prolaktyny mierzonym po zakończeniu badania u pacjentów otrzymujących kwetiapinę w zalecanym zakresie dawek w stosunku do grupy placebo.
Dwa badania kliniczne wykazały większą skuteczność kwetiapiny w monoterapii w zmniejszaniu objawów maniakalnych w porównaniu z placebo po 3 i po 12 tygodniach stosowania. Brak danych z długofalowych badań wykazujących skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu kolejnym epizodom maniakalnym lub depresyjnym. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z diwalproinianem lub litem w umiarkowanych lub ciężkich epizodach maniakalnych po 3 i 6 tygodniach są ograniczone, jednak stwierdzono, że leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Dane pokazały działanie addycyjne w 3. tygodniu. Drugie badanie nie wykazało działania addycyjnego w 6. tygodniu. Brak danych z leczenia skojarzonego dłuższego niż 6 tygodni.
U pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie, mediana dawki kwetiapiny w ostatnim tygodniu wynosiła około 600 mg/dobę, a około 85% spośród tych pacjentów otrzymywało dawkę w zakresie 400 do 800 mg/dobę.

Badania kliniczne wykazały, że kwetiapina jest skuteczna przy dawkowaniu dwa razy na dobę, chociaż jej okres półtrwania wynosi około 7 godzin. Potwierdzają to również dane z badań z użyciem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), które wykazały połączenie kwetiapiny z receptorami $5HT_2$ i D_2 do 12 godzin po podaniu. Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności dawek powyżej 800 mg/dobę.

Nie zweryfikowano długotrwałej skuteczności kwetiapiny w zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych lub depresyjnych w badaniach klinicznych z zastosowaniem ślepej próby. W otwartych badaniach pacjentów ze schizofrenią kwetiapina skutecznie utrzymywała poprawę kliniczną w trakcie dalszego leczenia pacjentów, u których nastąpiła początkowa odpowiedź na leczenie, co sugeruje pewną długofalową skuteczność.

W badaniach kontrolowanych placebo, u pacjentów leczonych kwetiapiną w monoterapii, u których liczba neutrofilów na początku badania wynosiła 1,5 X 10^9/l lub więcej, częstość przynajmniej jednokrotnego spadku liczby neutrofilów poniżej 1,5 X 10^9/l wynosiła 1,72% w porównaniu do 0,73% w grupie placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, porównawczych z innym lekiem) u pacjentów, u których liczba neutrofilów na początku badania wynosiła 1,5 X 10^9/l lub więcej, częstość przynajmniej jednokrotnego spadku liczby neutrofilów poniżej 0,5 X 10^9/l wynosiła 0,21% w grupie leczonych kwetiapiną w porównaniu do 0% w grupie placebo. Natomiast częstość występowania spadku liczby neutrofilów w granicach $\geq$0,5 - < 1,0 x 10^9/l wynosiła 0,75% u pacjentów leczonych kwetiapiną w porównaniu do 0,11% w grupie placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym kwetiapina jest dobrze wchłaniana i w dużym stopniu metabolizowana. Przyjmowanie leku z pożywieniem nie ma istotnego wpływu na biodostępność kwetiapiny. Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza. Szczytowe stężenia molowe w stanie stacjonarnym aktywnego metabolitu, N-dezalkilokwetiapiny, wynoszą 35% stężeń obserwowanych dla kwetiapiny. Okres półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i N-dezalkilokwetiapiny wynosi odpowiednio około 7 i 12 godzin.

Farmakokinetyka kwetiapiny i N-dezalkilokwetiapiny jest liniowa w dopuszczonym zakresie dawkowania. Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny nie różnią się u mężczyzn i kobiet.

Średni klirens kwetiapiny u osób w podeszłym wieku jest o około 30-50% mniejszy niż u osób dorosłych w przedziale wiekowym 18 do 65 lat.

Średni klirens kwetiapiny w osoczu był mniejszy o około 25% u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min/1,73 m^2), jednak wartości klirensu dla poszczególnych pacjentów mieściły się w granicach normy. Średnio poniżej 5% frakcji molowej wolnej kwetiapiny i aktywnego metabolitu jest wydalane z moczem.

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu znakowanej radioizotopowo kwetiapiny, w postaci niezmienionej wydalane jest z moczem i kałem mniej niż 5% dawki leku. Znakowana radioizotopowo kwetiapina wydalana jest w około 73% z moczem, a w 21% z kałem. Średni klirens kwetiapiny w osoczu jest mniejszy o około 25% u osób ze stwierdzoną niewydolnością wątroby (stabilna marskość poalkoholowa). Ponieważ kwetiapina jest intensywnie metabolizowana w wątrobie, spodziewane jest podwyższenie stężeń leku w osoczu w populacji chorych z niewydolnością wątroby. U tych pacjentów konieczna może być modyfikacja dawki (patrz punkt 4.2).

Badania *in vitro* wykazały, że CYP3A4 jest głównym izoenzymem biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny w układzie enzymatycznym cytochromu P450. N-dezalkilokwetiapina powstaje i jest usuwana głównie przy udziale CYP3A4.

Kwetiapina i kilka jej metabolitów (w tym N-dezalkilokwetiapina) są słabymi inhibitorami aktywności ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 *in vitro*. Hamowanie CYP *in vitro* obserwuje się tylko w stężeniach około 5- do 50-krotnie wyższych niż osiągane przy dawkach 300 do 800 mg/dobę u ludzi. Wyniki tych badań wskazują na małe prawdopodobieństwo, aby jednoczesne stosowanie kwetiapiny z innym lekiem metabolizowanym za pośrednictwem cytochromu P450 powodowało klinicznie istotne zahamowanie metabolizmu tego leku. Z badań na zwierzętach wynika, że kwetiapina może indukować enzymy cytochromu P450. W badaniu interakcji leków u pacjentów z psychozą nie stwierdzono jednak zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie wykazano genotoksyczności w serii badań genotoksyczności *in vitro* i *in vivo*. U zwierząt laboratoryjnych przy klinicznie istotnym poziomie ekspozycji zaobserwowano następujące odchylenia, które nie zostały dotychczas potwierdzone w długofalowych badaniach klinicznych: U szczurów stwierdzono odkładanie się pigmentu w tarczycy, przerost komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego oraz gruczolak tarczycy; u małp *Cynomolgus* zaobserwowano przerost komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego, zmniejszenie stężeń T_3 w osoczu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny oraz zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i białych; a u psów stwierdzono zmętnienie soczewki i zaćmę.
Analizując powyższe wyniki, należy rozważyć korzyści i oszacować ryzyko przed podaniem kwetiapiny pacjentowi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Hypromeloza 2910
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna PH 102
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki:
Opadry White 20A28735:
Hydroksypropyloceluloza
Hypromeloza 2910
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/aluminiowe

Wielkości opakowań:
10, 20, 30, 50, 60, 90 i 100 tabletek (po 10 w blistrze)

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BIOGENED S.A.
ul. Pojezierska 99
91-342 Łódź
Polska

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

Pozwolenie nr

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO