CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pinexet SR, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pinexet SR, 150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pinexet SR, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pinexet SR, 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pinexet SR, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka 50 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 50 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Każda tabletka 150 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 150 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Każda tabletka 200 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 200 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Każda tabletka 300 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 300 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Każda tabletka 400 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 400 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Pinexet SR, 50 mg: brązowe, obustronnie wypukłe, podłużne powlekane tabletki z nadrukowanym napisem „Q50” po jednej stronie.
Pinexet SR, 150 mg: białe, obustronnie wypukłe, podłużne powlekane tabletki z nadrukowanym napisem „Q150” po jednej stronie.
Pinexet SR, 200 mg: żółte, obustronnie wypukłe, podłużne powlekane tabletki z nadrukowanym napisem „Q200” po jednej stronie.
Pinexet SR, 300 mg: jasnożółte, obustronnie wypukłe, podłużne powlekane tabletki z nadrukowanym napisem „Q300” po jednej stronie.
Pinexet SR, 400 mg: białe, obustronnie wypukłe, podłużne powlekane tabletki z nadrukowanym napisem „Q400” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pinexet SR jest wskazany do stosowania:
- w leczeniu schizofrenii,
- w leczeniu choroby dwubiegunowej, w tym:
  - epizodów maniakalnych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej,
  - ciężkich epizodów depresyjnych, w przebiegu choroby dwubiegunowej,
  - zapobiegania nawrotom epizodów maniakalnych lub epizodów depresji u pacjentów, z chorobą dwubiegunową, których wcześniejsze leczenie kwetiapiną było skuteczne.
- w terapii wspomagającej ciężkich epizodów depresyjnych u pacjentów z dużą depresją (ang.

Major Depressive Disorders, *MDD*), u których monoterapia lekami przeciwdepresyjnymi była niewystarczająca (patrz punkt 5.1). Przed rozpoczęciem leczenia, klinicysta powinien uwzględnić profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Pinexet SR (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dla każdego ze wskazań schemat dawkowania produktu leczniczego jest inny. Należy dopilnować, aby pacjent otrzymał dokładne informacje dotyczące dawkowania odpowiedniego dla jego choroby.

Dorośli

Leczenie schizofrenii oraz epizodów maniakalnych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, w przebiegu choroby dwubiegunowej
Pinexet SR powinien być podawany przynajmniej jedną godzinę przed posiłkiem. Dawka dobowa rozpoczynająca terapię wynosi 300 mg w dniu 1. i 600 mg w dniu 2. Zalecana dawka dobowa wynosi 600 mg, jednak w klinicznie uzasadnionych przypadkach dawkę można zwiększyć do 800 mg na dobę. Dawkę należy dostosować, w zakresie dawek skutecznych od 400 mg do 800 mg na dobę, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie. Nie ma konieczności zmiany dawkowania podczas terapii podtrzymującej w schizofrenii.

Leczenie ciężkich epizodów depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej
Pinexet SR należy podawać raz na dobę przed snem. Przez pierwsze cztery dni leczenia całkowite dawki dobowe wynoszą odpowiednio: 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.) i 300 mg (dzień 4.). Zalecana dawka dobowa wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie obserwowano dodatkowych korzyści ze stosowania produktu w dawce 600 mg w porównaniu z dawką 300 mg (patrz punkt 5.1). W pojedynczych przypadkach korzystne może być stosowanie dawki 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu choroby dwubiegunowej. U niektórych pacjentów, w przypadku problemów wynikających z gorszej tolerancji leczenia, w badaniach klinicznych wykazano, że można rozważyć zmniejszenie dawki do minimum 200 mg.

Zapobieganie nawrotom w chorobie dwubiegunowej
Pacjenci, u których leczenie produktem Pinexet SR w ostrym leczeniu choroby dwubiegunowej było skuteczne, powinni kontynuować przyjmowanie produktu Pinexet SR w tej samej dawce przed snem, w celu zapobiegania nawrotom epizodów maniakalnych, maniakalno-depresyjnych lub depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej. Dawka produktu Pinexet SR może być dostosowana w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta, w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na dobę. Ważne, aby w terapii podtrzymującej stosować najmniejsze skuteczne dawki produktu.

Terapia wspomagająca ciężkich epizodów depresyjnych w dużej depresji (ang. MDD)
Pinexet SR należy stosować przed snem. Dawka dobowa na początku terapii wynosi 50 mg w dniach 1. i 2., a 150 mg w dniach 3. i 4. Działanie przeciwdepresyjne obserwowano po dawkach 150 mg i 300 mg na dobę w krótkotrwałych badaniach klinicznych w terapii wspomagającej (z amitryptyliną, bupropionem, citalopramem, duloksetyną, escytalopramem, fluoksetyną, paroksetyną, sertraliną i wenlafaksyną - patrz punkt 5.1) i po dawkach 50 mg na dobę w badaniach krótkoterminowych w monoterapii. Istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych podczas stosowania produktu w większych dawkach. Dlatego lekarz powinien zapewnić stosowanie najmniejszej skutecznej dawki, zaczynając leczenie od 50 mg na dobę. Zwiększenie dawki ze 150 do 300 mg na dobę powinno wynikać z indywidualnej oceny stanu pacjenta.

Zmiana terapii z kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu
W celu ułatwienia dawkowania pacjentom stosującym kwetiapinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach podzielonych, możliwa jest zmiana terapii na kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce równoważnej całkowitej dawce

dobowej przyjmowanej raz na dobę. Konieczne może być indywidualne dostosowanie dawki produktu.

Osoby w podeszłym wieku
Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne, Pinexet SR należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie leczenia. Konieczne może być wolniejsze zwiększanie dawki produktu Pinexet SR i stosowanie mniejszej dawki dobowej niż u młodszych pacjentów. Średni klirens osoczowy kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku był zmniejszony o 30% do 50% w porównaniu z wartościami występującymi u młodszych pacjentów. U osób w podeszłym wieku leczenie należy rozpoczynać od dawki dobowej wynoszącej 50 mg na dobę. Następnie dawkę można zwiększać o 50 mg na dobę do czasu osiągnięcia dawki skutecznej, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

U pacjentów w podeszłym wieku z ciężkimi epizodami depresyjnymi w dużej depresji (MDD) dawkowanie należy rozpoczynać od 50 mg na dobę w dniach od 1. do 3., zwiększając do 100 mg na dobę dnia 4. i do 150 mg na dobę dnia 8. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, zaczynając od 50 mg na dobę. Jeśli ze względu na stan danego pacjenta trzeba zwiększyć dawkę do 300 mg na dobę, nie należy wprowadzać tego dawkowania przed 22. dniem leczenia.

Nie badano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania kwetiapiny u pacjentów w wieku powyżej 65 lat z epizodami depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.

Dzieci i młodzież
Pinexet SR nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, ze względu na brak danych uzasadniających stosowanie w tej grupie wiekowej. Dostępne dane z badań klinicznych kontrolowanych placebo przedstawione są w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Zaburzenia czynności nerek
Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby
Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego produkt leczniczy Pinexet SR należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie stosowania. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpocząć od dawki dobowej wynoszącej 50 mg. Dawkę można zwiększać o 50 mg na dobę, aż do dawki skutecznej, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

Sposób podawania
Pinexet SR należy przyjmować raz na dobę, bez pokarmu. Tabletki należy połykać w całości; tabletek nie dzielić, nie żuć ani nie kruszyć.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów układu cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy HIV, leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na to, że istnieje kilka wskazań do stosowania produktu Pinexet SR, należy rozważyć profil bezpieczeństwa produktu leczniczego w odniesieniu do konkretnego rozpoznania u danego pacjenta oraz stosowanej u pacjenta dawki.

Nie ustalono długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w terapii wspomagającej u pacjentów z dużą depresją, określono natomiast skuteczność i bezpieczeństwo u dorosłych pacjentów, u których zastosowano produkt w monoterapii (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież
Nie zaleca się stosowania kwetiapiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, gdyż nie ma danych dotyczących stosowania kwetiapiny w tej grupie wiekowej.

Dane z badań klinicznych z użyciem kwetiapiny wykazały, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa określonego u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane u dzieci i młodzieży występowały częściej niż u dorosłych (zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa oraz omdlenia) lub mogą mieć inne konsekwencje u dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe i drażliwość), ponadto, wystąpiło jedno działanie niepożądane, które nie było obserwowane wcześniej w toku badań u dorosłych (zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi). U dzieci i młodzieży obserwowano również zmiany czynności gruczołu tarczowego.

Ponadto, długoterminowy wpływ leczenia kwetiapiną na bezpieczeństwo, w tym na wzrost i dojrzewanie u dzieci i młodzieży, nie był badany przez okres dłuższy niż 26 tygodni. Nie jest również znany długoterminowy wpływ leczenia na rozwój poznawczy i behawioralny.

Dane z kontrolowanych placebo badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży wykazały, że ze stosowaniem kwetiapiny było związane częstsze występowanie objawów pozapiramidowych (ang. *Extrapyramidal Syndrome*, EPS) w porównaniu z grupą placebo u pacjentów leczonych z powodu schizofrenii, a także z powodu zaburzeń maniakalnych oraz depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

Samobójstwo, myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego
Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samouszkodzeń i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej klinicznie remisji choroby. W związku z tym, że poprawa może nie wystąpić po kilku pierwszych lub więcej tygodniach leczenia, pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw zwiększa się we wczesnej fazie poprawy klinicznej.

Dodatkowo lekarz prowadzący powinien uwzględnić ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym zaprzestaniu leczenia kwetiapiną, ze względu na znane czynniki ryzyka związane z leczoną chorobą.

Innym chorobom i zaburzeniom psychicznym, w leczeniu których przepisywana jest kwetiapina, również może towarzyszyć zwiększone ryzyko występowania zdarzeń związanych z próbami samobójczymi. Ponadto, z zaburzeniami tymi mogą współistnieć ciężkie epizody depresyjne. Z tego względu podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy podjąć te same środki ostrożności, jakie stosuje się w toku leczenia pacjentów z ciężką depresją.

Wiadomo, że pacjenci ze zdarzeniami związanymi z próbami samobójczymi w wywiadzie lub ci przejawiający znacznego stopnia wyobrażenia samobójcze przed rozpoczęciem leczenia, są bardziej zagrożeni występowaniem myśli samobójczych lub prób samobójczych i powinni być ściśle monitorowani w toku leczenia. Metaanaliza wyników kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów dorosłych z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych wśród przyjmujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu z placebo u pacjentów w wieku poniżej 25 lat.

Leczeniu farmakologicznemu, zwłaszcza we wczesnej fazie terapii oraz po zmianie dawki leku, powinien towarzyszyć ścisły nadzór i monitorowanie pacjentów, w szczególności tych bardziej zagrożonych. Należy zadbać o to, by pacjenci (a także osoby sprawujące opiekę nad pacjentami)

zdawali sobie sprawę z potrzeby uważnego śledzenia zmian stanu zdrowia pod względem jakiegokolwiek pogorszenia stanu klinicznego, zachowań lub myśli samobójczych oraz niezwykłych zmian w zachowaniu, a także natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w razie ich wystąpienia. W krótszych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów z ciężką depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych, dorosłych pacjentów (w wieku poniżej 25 lat), którzy byli leczeni kwetiapiną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (odpowiednio 3,0% vs. 0%). W badaniach klinicznych pacjentów z dużą depresją (MDD) częstość występowania zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych pacjentów dorosłych (w wieku poniżej 25 lat) wynosiła 2,1% (3/144) w przypadku kwetiapiny i 1,3% (1/75) w przypadku placebo.

Ryzyko zaburzeń metabolicznych
Uwzględniając obserwowane ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmian masy ciała, stężenia glukozy we krwi (patrz hiperglikemia) oraz lipidów, które stwierdzano w toku badań klinicznych, podczas rozpoczynania leczenia powinny być oceniane parametry metaboliczne pacjentów, a podczas leczenia powinny być regularnie wykonywane badania kontrolne pod względem ewentualnych zmian tych parametrów. W razie pogorszenia tych parametrów należy postępować odpowiednio do stanu klinicznego pacjenta (patrz również punkt 4.8).

Objawy pozapiramidowe
W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych ze stosowaniem kwetiapiny była związana zwiększona częstość występowania objawów pozapiramidowych (ang. *Extrapyramidal Syndrome* EPS) w porównaniu z placebo, u pacjentów dorosłych leczonych z powodu ciężkich epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej oraz z powodu dużej depresji (patrz punkty 4.8 oraz 5.1).

Ze stosowaniem kwetiapiny związane było występowanie akatyzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub denerwującym niepokojem ruchowym i przymusem poruszania się, czemu często towarzyszyła niemożność siedzenia lub stania w miejscu. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego zaburzenia jest największe w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których pojawią się takie objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Dyskinezy późne
W razie wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych późnych dyskinez należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia kwetiapiną. Objawy dyskinez późnych mogą się pogłębić lub dopiero pojawić się po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Senność i zawroty głowy
Z leczeniem kwetiapiną jest związane występowanie senności i podobnych objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej oraz dużą depresją (MDD) objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych 3 dni leczenia i przeważnie miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt podczas pierwszych co najmniej 2 tygodni od wystąpienia senności lub do czasu poprawy i może być potrzebne rozważenie przerwania leczenia.

Niedociśnienie ortostatyczne
Z leczeniem kwetiapiną jest związane występowanie niedociśnienia ortostatycznego oraz towarzyszące mu zawroty głowy (patrz punkt 4.8), które, podobnie jak senność, pojawiają się zwykle w początkowym okresie zwiększania dawki do poziomu podtrzymującego. Może to zwiększać częstość przypadkowych urazów (upadek), szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym. Z tego względu pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności do czasu poznania możliwych skutków działania tego produktu.

Kwetiapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu, a także w przypadku innych stanów predysponujących do niskiego ciśnienia tętniczego. Jeśli wystąpi niedociśnienie ortostatyczne, należy

rozważyć zmniejszenie dawki lub wolniejsze jej zwiększanie, szczególnie u pacjentów ze współistniejącą w tle chorobą układu krążenia.

Zespół bezdechu sennego
U pacjentów stosujących kwetiapinę odnotowano zespół bezdechu sennego. Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących kwetiapinę jednocześnie z lekami wpływającymi na ośrodkowy układ nerwowy, u których wystąpił w przeszłości zespół bezdechu sennego lub są w grupie wysokiego ryzyka (nadwaga, płeć męska).

Napady padaczki
W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy częstości występowania napadów padaczki u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Nie są dostępne żadne dane dotyczące częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów z zaburzeniami drgawkowymi w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z padaczką w wywiadzie (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 kinazy kreatynowej. W razie ich wystąpienia należy przerwać leczenie kwetiapiną i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia i agranulocytoza
W badaniach klinicznych z kwetiapiną stwierdzono ciężką neutropenię (liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9$/l). Większość przypadków ciężkiej neutropenii miała miejsce kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Brak dowodów na zależność występowania neutropenii od przyjmowanej dawki. Z danych otrzymanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wynika, że w części przypadków neutropenia prowadziła do zgonu. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka są mała liczba leukocytów przed rozpoczęciem leczenia oraz wywołana przez leki neutropenia w wywiadzie. Jednakże, w niektórych przypadkach neutropenia wystąpiła u pacjentów bez wcześniejszych czynników ryzyka. Należy przerwać leczenie kwetiapiną, jeśli liczba neutrofilów wynosi $<1,0 \times 10^9$/l. Należy obserwować pacjenta w celu wykrycia wczesnych objawów zakażenia i kontrolować liczbę neutrofilów (aż ich liczba zwiększy się ponad $1,5 \times 10^9$/l) (patrz punkt 5.1).

Neutropenię należy wziąć pod uwagę u pacjentów z zakażeniem lub gorączką, szczególnie gdy brak oczywistych czynników predysponujących; w takich przypadkach należy stosować odpowiednie postępowanie, zależne od stanu klinicznego pacjenta.

Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie wystąpienia objawów mogących świadczyć o agranulocytozie lub zakażeniu (tj. gorączki, osłabienia, senności lub bólu gardła) w dowolnym czasie podczas leczenia produktem Pinexet SR. U takich pacjentów należy natychmiast sprawdzić liczbę krwinek białych (WBC) oraz bezwzględną liczbę leukocytów obojętnochłonnych (ANC), szczególnie gdy nie ma czynników predysponujących.

Działanie antycholinergiczne (muskarynowe)
Norkwetiapina, aktywny metabolit kwetiapiny wykazuje umiarkowane do silnego powinowactwo do różnych podtypów receptorów muskarynowych, co skutkuje występowaniem działań niepożądanych u pacjentów stosujących kwetiapinę w zalecanych dawkach, stosujących kwetiapinę z innymi lekami o działaniu antycholinergicznym i w przypadku przedawkowania. Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących leki o działaniu antycholinergicznym (wpływające na receptory muskarynowe). Należy zachować ostrożność u pacjentów ze zdiagnozowanym obecnie lub w przeszłości zatrzymaniem moczu, klinicznie istotnym przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością jelit lub podobnymi stanami, zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub jaskrą z wąskim kątem (patrz punkty 4.5, 4.8, 5.1 i 4.9).

Interakcje

Patrz także punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnymi induktorami enzymów wątrobowych, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, znacząco zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe, leczenie kwetiapiną można rozpocząć tylko, gdy w opinii lekarza korzyści wynikające z leczenia kwetiapiną przewyższają ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym aktywność enzymów wątrobowych. Ważne, aby zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywać stopniowo i jeśli jest to konieczne, zastąpić go lekiem nie wpływającym na enzymy wątrobowe (np. sodu walproinian).

Masa ciała
U pacjentów przyjmujących kwetiapinę stwierdzano zwiększenie masy ciała; u pacjentów należy kontrolować masę ciała i stosować odpowiednie postępowanie klinicznie, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Hiperglikemia
Hiperglikemia i (lub) wystąpienie lub zaostrzenie objawów cukrzycy, sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką były zgłaszane rzadko; w niektórych przypadkach nastąpił zgon pacjenta (patrz punkt 4.8). Niekiedy obserwowano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, które może być czynnikiem predysponującym. Zalecane jest stosowne monitorowanie kliniczne, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjenci leczeni dowolnym lekiem przeciwpsychotycznym, także kwetiapiną, powinni być obserwowani pod względem występowania oznak i objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą lub z czynnikami ryzyka cukrzycy powinni być regularnie monitorowani pod względem pogorszenia kontroli glikemii. Należy prowadzić regularne pomiary masy ciała.

Lipidy
W badaniach klinicznych z kwetiapiną obserwowano zwiększenie stężenia trójglicerydów, cholesterolu LDL oraz cholesterolu całkowitego a także zmniejszenie stężenia frakcji HDL (patrz punkt 4.8). W razie zmian stężenia lipidów należy postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną.

Wydłużenie odstępu QT
Podczas badań klinicznych oraz stosowania kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie stwierdzono związku między stosowaniem kwetiapiny a występowaniem przetrwałego wydłużenia odstępu QT. Z danych otrzymanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wynika, że wydłużenie odstępu QT miało miejsce po zastosowaniu dawki terapeutycznej (patrz punkt 4.8), jak również po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana u pacjentów z chorobami układu krążenia lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy też zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT lub jednocześnie z lekami neuroleptycznymi, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

Kardiomiopatia i zapalenie mięśnia sercowego
Kardiomiopatię i zapalenie mięśnia sercowego zgłaszano w toku badań klinicznych oraz po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu, jednakże nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego ich występowania ze stosowaniem kwetiapiny. Leczenie kwetiapiną należy poddać ponownej analizie u pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii lub zapalenia mięśnia sercowego.

Objawy z odstawienia
Po nagłym zaprzestaniu podawania kwetiapiny opisywano ostre objawy odstawienia, w tym bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunkę, wymioty, zawroty głowy i rozdrażnienie. Dlatego zaleca się stopniowe odstawianie kwetiapiny przez okres przynajmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Nadużywanie leku
Odnotowano przypadki nadużywania kwetiapiny. Należy zachować ostrożność stosując kwetiapinę u pacjentów z uzależnieniem od leków lub alkoholu.

Pacjenci w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych
Kwetiapina nie jest zatwierdzona do leczenia pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych.

W randomizowanych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo u pacjentów w przebiegu choroby otępiennej, po zastosowaniu niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych obserwowano w przybliżeniu 3-krotne zwiększenie ryzyka powikłań dotyczących układu naczyniowego mózgu. Mechanizm takiego działania nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych i w innych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

Metaanaliza danych dotycząca atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby otępiennej występuje większe ryzyko zgonu niż w grupie otrzymującej placebo. W dwóch 10-tygodniowych badaniach z grupą kontrolną placebo przeprowadzonych w tej samej grupie pacjentów (n=710, średnia wieku 83 lata, grupa wiekowa 56- 99 lat) wskaźnik śmiertelności w grupie leczonej kwetiapiną wynosił 5,5% w porównaniu do 3,2% w grupie otrzymującej placebo. Przyczyny zgonu pacjentów były różne, odpowiadały spodziewanym dla tej populacji.

Zaburzenia połykania
Podczas leczenia kwetiapiną zgłaszano występowanie zaburzeń połykania (patrz punkt 4.8). Kwetiapina powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów zagrożonych wystąpieniem zachłystowego zapalenia płuc.

Zaparcie i niedrożność jelit
Zaparcie stanowi czynnik ryzyka wystąpienia niedrożności jelit. Podczas leczenia kwetiapiną zgłaszano występowanie zaparcia i niedrożności jelit (patrz punkt 4.8), w tym również przypadki zgonu u pacjentów bardziej narażonych na wystąpienie niedrożności jelit, między innymi tych, którzy przyjmują równolegle liczne leki zmniejszające motorykę jelit i (lub) którzy nie są w stanie zgłosić objawów zaparcia. U pacjentów z niedrożnością jelit należy ściśle monitorować stan kliniczny i wdrożyć pilne działania terapeutyczne.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Jako że pacjenci leczeni lekami przeciwpsychotycznymi często zgłaszają się z nabytymi czynnikami ryzyka ŻChZZ, wszystkie możliwe czynniki ryzyka ŻChZZ należy zidentyfikować przed i podczas leczenia kwetiapiną i podjąć odpowiednie kroki zapobiegawcze.

Zapalenie trzustki
Przypadki zapalenia trzustki odnotowywano w badaniach klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Wiele spośród zgłoszonych po wprowadzeniu do obrotu przypadków zapalenia trzustki dotyczyło pacjentów z grup podwyższonego ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki: osób ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów (patrz punkt 4.4), kamicą dróg żółciowych, spożywających alkohol.

Dodatkowe informacje
Dane dotyczące stosowania jednocześnie kwetiapiny i kwasu walproinowego lub litu w ostrych epizodach manii o umiarkowanym do ciężkiego nasileniu są ograniczone, jednak terapia skojarzona była dobrze tolerowana (patrz punkty 4.8 i 5.1). Z danych wynika, że w 3. tygodniu występuje efekt addycyjny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących leki działające antycholinergicznie (wpływające na receptory muskarynowe) (patrz punkt 4.4).

Głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest CYP 3A4. W badaniu nad interakcjami przeprowadzonym u zdrowych ochotników, jednoczesne stosowanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) i ketokonazolu, inhibitora CYP3A4, powodowało 5-krotne do 8-krotnego zwiększenie AUC dla kwetiapiny. Na tej podstawie, jednoczesne stosowanie kwetiapiny i inhibitorów CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się także spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia kwetiapiną.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dawek wielokrotnych, prowadzonych w celu oceny farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed leczeniem i podczas leczenia karbamazepiną (lek indukujący enzymy wątrobowe), jednoczesne podanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Powodowało to zmniejszenie ekspozycji układowej na kwetiapinę (mierzonej według AUC) średnio do 13% ekspozycji występującej po podaniu samej kwetiapiny; u niektórych pacjentów obserwowano jeszcze silniejsze działanie. W wyniku tej interakcji stężenie kwetiapiny w osoczu może być mniejsze, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną. Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (innego leku indukującego enzymy mikrosomalne) powodowało bardzo znaczne zwiększenie klirensu kwetiapiny, o około 450%. U pacjentów przyjmujących leki indukujące enzymy wątrobowe leczenie kwetiapiną można rozpocząć tylko, jeśli w opinii lekarza korzyść z zastosowania kwetiapiny przewyższa ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne, aby każda zmiana stosowania leku indukującego enzymy wątrobowe odbywała się stopniowo, a jeśli zachodzi taka potrzeba, aby był on zastąpiony innym lekiem niewpływającym na enzymy wątrobowe (np. sodu walproinian) (patrz punkt 4.4).

Parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się istotnie po jednoczesnym zastosowaniu z lekiem przeciwdepresyjnym imipraminą (znanym inhibitorem CYP 2D6) lub fluoksetyną (znanym inhibitorem CYP 3A4 oraz CYP 2D6).
Parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się istotnie po jednoczesnym zastosowaniu z lekami przeciwpsychotycznymi, tj. rysperydonem lub haloperydolem. Jednoczesne podawanie kwetiapiny i tiorydazyny powoduje zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną.

Farmakokinetyka soli litu nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu klinicznym soli litu i kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu *versus* placebo i kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów dorosłych z ostrym zespołem maniakalnym, w grupie przyjmującej sole litu łącznie z kwetiapiną odnotowano większą częstość zdarzeń związanych z zaburzeniem czynności układu pozapiramidowego (w szczególności drżenia), senności oraz zwiększenia masy ciała niż w grupie przyjmującej kwetiapinę łącznie z placebo (patrz punkt 5.1).

W wypadku jednoczesnego stosowania kwasu walproinowego i kwetiapiny farmakokinetyka nie zmienia się w stopniu klinicznie istotnym. Badanie retrospektywne dzieci i młodzieży przyjmujących walproinian, kwetiapinę lub oba te leki wykazało większą częstość leukopenii i neutropenii w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu z każdą z grup stosujących monoterapię.

Nie prowadzono formalnych badań interakcji z lekami często stosowanymi w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego.

Zalecana jest ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z produktami leczniczymi, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe lub wydłużać odstęp QT.

Zgłaszano przypadki fałszywie dodatniego wyniku testu immunoenzymatycznego dla metadonu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów, którzy zażywali kwetiapinę. Zaleca się potwierdzenie wątpliwego wyniku przez wykonanie odpowiedniego badania chromatograficznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Pierwszy trymestr
Umiarkowana liczba opublikowanych danych na temat ciąż z ekspozycją na kwetiapinę (tj. od 300 do 1000 zakończonych ciąż), w tym raporty indywidualne oraz niektóre badania obserwacyjne, nie wskazują na istnienie zwiększonego ryzyka wystąpienia wad u dziecka w związku ze stosowanym leczeniem. Jednakże, na podstawie wszystkich dostępnych danych nie można wyciągnąć ostatecznego wniosku na ten temat. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne oddziaływanie na rozród (patrz punkt 5.3). Z tego względu kwetiapina powinna być stosowana w ciąży tylko, jeżeli korzyści z jej stosowania usprawiedliwiają narażenie płodu na potencjalne zagrożenia.

Trzeci trymestr
U noworodków matek, które w trzecim trymestrze ciąży stosowały leki przeciwpsychotyczne (w tym kwetiapinę), mogą wystąpić działania niepożądane, w tym: objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienia o różnym nasileniu i czasie trwania. Zgłaszano występowanie pobudzenia, hipertonii, hipotonii, drżenia, senności, niewydolności oddechowej lub zaburzeń pobierania pokarmu. W związku z tym noworodki powinny być ściśle monitorowane.

Karmienie piersią
Na podstawie bardzo ograniczonych danych z opublikowanych raportów dotyczących wydzielania kwetiapiny do mleka kobiecego, ilość wydalania kweitiapiny z mlekiem podczas jej stosowania w dawkach terapeutycznych, wydaje się być niespójna. Ze względu na brak solidnych danych, decyzję o tym czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie kwetiapiną, należy podjąć uwzględniając korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia kwetiapiną.

Płodność
Wpływ kwetiapiny na płodność u ludzi nie było badane. U szczurów obserwowano efekty związane ze zwiększonym stężeniem prolaktyny we krwi, lecz wyniki te nie mają bezpośredniego zastosowania w odniesieniu do ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Kwetiapina wywiera wpływ na czynność ośrodkowego układu nerwowego, zatem może zaburzać wykonywanie czynności, które wymagają pełnej sprawności psychicznej. Należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn, dopóki nie jest znana indywidualna wrażliwość pacjenta na produkt leczniczy.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia kwetiapiną (≥10%), to: senność, zawroty głowy, ból głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, objawy z odstawienia, zwiększenie stężenia trójglicerydów w surowicy, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (szczególnie frakcji LDL), zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie zawartości hemoglobiny oraz objawy ze strony układu pozapiramidowego.

Częstości występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem kwetiapiny podano poniżej (Tabela 1), zgodnie z zaleceniami CIOMS III Working Group 1995.

Tabela 1. Działania niepożądane związane z leczeniem kwetiapiną

Częstość występowania sklasyfikowano w sposób następujący: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Częstość nieznana**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszona zawartość hemoglobiny[22]	Leukopenia[1,28] Zmniejszenie liczby neutrofilów Zwiększenie liczby eozynofilów[27]	Neutropenia[1] Małopłytkowość Niedokrwistość Zmniejszenie liczby płytek krwi[13]	Agranulocytoza[26]		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skórne)		Reakcja anafilaktyczna[5]	
Zaburzenia endokrynologiczne		Hiperprolaktynemia[15] Zmniejszenie stężenia całkowitej T_4[24] Zmniejszenie stężenia wolnej T_4[24] Zmniejszenie stężenia całkowitej T_3[24] Zwiększenie stężenia TSH[24]	Zmniejszenie stężenia wolnej T_3[24] Niedoczynność tarczycy[21]		Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie stężenia trójglicerydów w surowicy[10,30] Zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (szczególnie frakcji LDL)[11,30] Zmniejszenie stężenia	Zwiększenie łaknienia Zwiększenie stężenia glukozy we krwi do poziomu hiperglikemii[6, 30]	Hiponatremia[19] Cukrzyca[1,5] Zaostrzenie istniejącej cukrzycy	Zespół metaboliczny[29]		

	cholesterolu frakcji HDL[17,30] Zwiększenie masy ciała[8,30]					
Zaburzenia psychiczne		Nietypowe sny i koszmary senne Wyobrażenia samobójcze i zachowania samobójcze[20]		Somnambulizm oraz pokrewne reakcje i zachowania, takie jak mówienie przez sen oraz zaburzenia odżywiania związane ze snem		
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy[4, 16] Senność[2,16] Ból głowy Objawy pozapiramidowe[1, 21]	Dyzartria	Padaczka (napady drgawkowe)[1] Zespół niespokojnych nóg Dyskinezy późne[1, 5] Omdlenie[4,16]			
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie				
Zaburzenia serca		Częstoskurcz[4] Kołatanie serca[3]	Wydłużenie odstępu QT[1,12, 18] Rzadkoskurcz[32]			
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie ortostatyczne[4,16]		Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa[1]		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność[23]	Zapalenie błony śluzowej nosa			
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej	Zaparcie Niestrawność Wymioty[25]	Zaburzenia połykania[7]	Zapalenie trzustki[1] Niedrożność jelit		

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy[3] Zwiększenie stężenia GGTP w surowicy[3]	Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AST) w surowicy[3]	Żółtaczka[5] Zapalenie wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					Obrzęk naczynioruchowy[5] Zespół Stevensa-Johnsona[5]	Toksyczna rozpływna martwica naskórka Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Rabdomioliza	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zatrzymanie moczu			
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy						Noworodkowy zespół odstawienia[31]
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenie sprawności seksualnej		Priapizm Mlekotok Obrzęk piersi Zaburzenia cyklu miesiączkowego	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy odstawienia[1,9]	Łagodna astenia Obrzęk obwodowy Drażliwość Wysoka gorączka		Złośliwy zespół neuroleptyczny[1] Hipotermia		
Wyniki badań				Zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi[14]		

1. Patrz punkt 4.4.
2. Senność może wystąpić zwykle podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia i zazwyczaj ustępuje w trakcie dalszego stosowania kwetiapiny.

3. Obserwowano bezobjawowe zwiększenie (odchylenie od normy do >3-krotności górnej granicy normy w dowolnym momencie) aktywności aminotransferaz (ALT, AST) lub GGTP u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Zwiększenie to zwykle ustępowało w trakcie dalszego leczenia kwetiapiną.
4. Kwetiapina, podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne blokujące receptory α_1, może często powodować niedociśnienie ortostatyczne związane z zawrotami głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów z omdleniami, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).
5. Częstość występowania tych działań niepożądanych wyliczono tylko na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu.
6. Stężenie glukozy we krwi na czczo ≥126 mg/dl (≥7,0 mmol/l) lub stężenie glukozy we krwi nie na czczo ≥200 mg/dl (≥11,1 mmol/l) przynajmniej w jednym badaniu.
7. Zwiększenie częstości występowania utrudnień w połykaniu po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.
8. W oparciu o >7% zwiększenie masy ciała w porównaniu z wyjściową. Występuje zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia u dorosłych.
9. Najczęściej występującymi objawami z odstawienia obserwowanymi w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość ich występowania zmniejszała się znacząco po tygodniu od zaprzestania leczenia.
10. Stężenie trójglicerydów ≥200 mg/dl (≥2,258 mmol/l) (pacjenci ≥18 lat) lub ≥150 mg/dl (≥1,694 mmol/l) (pacjenci <18 lat) przynajmniej w jednym badaniu.
11. Stężenie cholesterolu ≥240 mg/dl (≥6,2064 mmol/l) (pacjenci ≥18 lat) lub ≥200 mg/dl (≥5,172 mmol/l) (pacjenci <18 lat) przynajmniej w jednym badaniu. Zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o ≥30 mg/dl (≥0,769 mmol/l) obserwowano bardzo często. Średnia zmiana u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie, wyniosła 41,7 mg/dl (≥1,07mmol/l).
12. Patrz tekst poniżej.
13. Liczba płytek ≤100 x 10^9/l przynajmniej w jednym badaniu.
14. Na podstawie danych z raportów z badań klinicznych dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych, odnoszących się do zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi niezwiązanego z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.
15. Stężenia prolaktyny (pacjenci >18 roku życia): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) mężczyźni; >30 µg/l (>1304,34 pmol/l) kobiety w każdym wieku.
16. Mogą prowadzić do upadków.
17. Cholesterol frakcji HDL: <40 mg/dl (1,025 mmol/l) u mężczyzn; <50 mg/dl (1,282 mmol/l) u kobiet w dowolnym czasie.
18. Częstość występowania u pacjentów, u których stwierdzono odstęp QTc w zakresie od <450 ms do ≥450 ms ze zwiększeniem o ≥30 ms. W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny średnia zmiana i częstość występowania u pacjentów, u których nastąpiło znaczące klinicznie zwiększenie odstępu, są porównywalne z wynikiem w grupie placebo.
19. Zmiana od >132 mmol/l do ≤132 mmol/l co najmniej w jednym badaniu.
20. Przypadki wyobrażeń oraz zachowań samobójczych były zgłaszane podczas leczenia kwetiapiną lub wkrótce po przerwaniu leczenia (patrz punkty 4.4 oraz 5.1).
21. Patrz punkt 5.1.
22. Zmniejszenie zawartości hemoglobin do ≤13 g/dl (8,07 mmol/l) u mężczyzn; do ≤12 g/dl (7,45 mmol/l) u kobiet co najmniej w jednym pomiarze występowało u 11% pacjentów przyjmujących kwetiapinę we wszystkich badaniach obejmujących otwarte leczenie przedłużone. U tych pacjentów średnie maksymalne zmniejszenie zawartości hemoglobin w dowolnym momencie wynosiło -1,50 g/dl.
23. Te zgłoszenia często miały miejsce w sytuacji, gdy występowały częstoskurcz, zawroty głowy, niedociśnienie ortostatyczne i (lub) współistniejąca uprzednio choroba układu krążenia lub układu oddechowego.
24. Na podstawie odchyleń od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych.

Zmiany całkowitej T_4, wolnej T_4, całkowitej T_3 oraz wolnej T_3 są definiowane jako <0,8 x dolnej granicy normy (pmol/l) a zmiana stężenia TSH jako > 5 mIU/l w dowolnym momencie.

25. Na podstawie zwiększonej częstości występowania wymiotów u pacjentów w wieku podeszłym (w wieku ≥65 lat).
26. Na podstawie zmiany liczby neutrofilów od ≥1,5 x 10^9/l w warunkach wyjściowych do <0,5 x 10^9/l w dowolnym momencie podczas leczenia oraz na podstawie pacjentów z ciężką neutropenią (<0,5 x 10^9/l) oraz wystąpienia zakażenia w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny (patrz punkt 4.4).
27. Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany liczby eozynofilów są definiowane jako >1 x 10^9 komórek/l w dowolnym momencie.
28. Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany liczby krwinek białych (WBC) są definiowane jako ≤3 x 10^9/l w dowolnym momencie.
29. Na podstawie raportów o działaniach niepożądanych dotyczących zespołu metabolicznego w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny.
30. U niektórych pacjentów w toku badań klinicznych obserwowano pogorszenie więcej niż jednego czynnika metabolicznego, którymi są masa ciała, stężenie glukozy we krwi oraz stężenie lipidów we krwi (patrz punkt 4.4).
31. Patrz punkt 4.6.
32. Może wystąpić podczas lub krótko po rozpoczęciu leczenia i może mu towarzyszyć niedociśnienie oraz (lub) omdlenie. Częstość jest oparta na raportach działań niepożądanych odnoszących się do bradykardii w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny.

Podczas leczenia lekami neuroleptycznymi obserwowano przypadki wydłużenia odstępu QT, komorowych zaburzeń rytmu, nagłych niespodziewanych zgonów, zatrzymania akcji serca, oraz częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*. Uważa się, że są one charakterystyczne dla tej grupy leków.

Dzieci i młodzież
U dzieci i młodzieży należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tych samych działań niepożądanych, które zostały opisane powyżej u dorosłych. Poniżej podsumowano działania niepożądane, które mogą wystąpić częściej u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub działania niepożądane, których nie stwierdzono u pacjentów dorosłych.

Tabela 2. Działania niepożądane u dzieci i młodzieży związane z leczeniem kwetiapiną, które występują częściej niż u dorosłych lub nie były obserwowane w populacji pacjentów dorosłych

Częstość występowania została sklasyfikowana w sposób następujący: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**
Zaburzenia endokrynologiczne	Zwiększenie stężenia prolaktyny[1]	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	Objawy pozapiramidowe[3, 4]	Omdlenie
Zaburzenia naczyń	Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi[2]	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Drażliwość[3]

1. Stężenia prolaktyny (pacjenci <18 roku życia): >20 µg/l (>869,56 mmol/l) u mężczyzn; >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) u kobiet w dowolnym czasie. Zwiększenie stężenia prolaktyny do > 100 µg/l wystąpiło u mniej niż 1% pacjentów.
2. Na podstawie zmian powyżej klinicznie istotnych progów (przyjętych za kryteriami *National Institutes of Health*) lub zwiększenia >20 mmHg w odniesieniu do ciśnienia skurczowego lub o >10 mmHg w odniesieniu do ciśnienia rozkurczowego podczas dowolnego pomiaru w dwóch krótkich (3 do 6 tygodni) badaniach kontrolowanych placebo u dzieci i młodzieży w porównaniu z pacjentami dorosłymi.
3. Uwaga: Częstość występowania jest zbliżona do obserwowanej u dorosłych, jednak drażliwość u dzieci i młodzieży może wynikać z innych uwarunkowań klinicznych niż u dorosłych.
4. Patrz punkt 5.1.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy
Na ogół, zgłaszane oznaki i objawy związane z przedawkowaniem kwetiapiny wynikały z nadmiernego nasilenia znanych działań farmakologicznych substancji czynnej i były to: senność i uspokojenie, częstoskurcz, niedociśnienie tętnicze i działanie antycholinergiczne. Przedawkowanie może prowadzić do wydłużenia odstępu QT, drgawek, stanu padaczkowego, rozpadu mięśni prążkowanych, niewydolności oddechowej, zatrzymania moczu, splątania, zespołu majaczeniowego i (lub) pobudzenia psychicznego, śpiączki oraz zgonu. Pacjenci ze współistniejącą uprzednio ciężką chorobą układu krążenia mogą być bardziej narażeni na wystąpienie objawów przedawkowania (patrz punkt 4.4, *Niedociśnienie ortostatyczne*).

Postępowanie w wypadku przedawkowania
Nie istnieje swoista odtrutka dla kwetiapiny. W razie ciężkiego zatrucia, należy uwzględnić możliwość zastosowania kilku leków. Pacjent powinien być leczony w oddziale intensywnej terapii. Zaleca się uzyskanie i utrzymywanie drożności dróg oddechowych, aby zapewnić odpowiednie natlenowanie i wentylację. Należy monitorować i podtrzymywać czynność układu sercowo-naczyniowego.

Na podstawie informacji w publicznie dostępnych źródłach wiadomo, że pacjenci z zespołem majaczeniowym i pobudzeniem oraz ewidentnym zespołem antycholinergicznym mogą być leczeni fizostygminą 1 do 2 mg (ze stosowaniem ciągłego monitorowania EKG). Nie jest to zalecane jako leczenie standardowe, ze względu na możliwy hamujący wpływ fizostygminy na przewodnictwo wewnątrzsercowe. Fizostygmina może być stosowana, jeżeli u pacjenta nie występują żadne nieprawidłowości w zapisie EKG. Nie należy stosować fizostygminy w przypadku zaburzeń rytmu, dowolnego stopnia bloku serca lub poszerzenia zespołu QRS.

Nie badano stosowania środków zmniejszających wchłanianie w razie przedawkowania, jednak gdy podejrzewane jest ciężkie przedawkowanie, może być wskazane płukanie żołądka, najlepiej w ciągu godziny od zażycia leku. Należy również rozważyć podanie węgla aktywnego.
W przypadkach przedawkowania kwetiapiny oporne na leczenie niedociśnienie tętnicze powinno być leczone z zastosowaniem odpowiednich procedur, takich jak podawanie dożylne płynów oraz (lub) leków sympatykomimetycznych. Należy unikać stosowania epinefryny i dopaminy, ponieważ pobudzenie receptorów beta-adrenergicznych może pogorszyć niedociśnienie w warunkach wywołanej przez kwetiapinę blokady receptorów alfa-adrenergicznych.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne. Diazepiny, oksazepiny i tiazepiny; kod ATC: N05AH04.

Mechanizm działania
Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i obecny w osoczu u człowieka jej aktywny metabolit, norkwetiapina, działają na wiele receptorów neuroprzekaźników. Kwetiapina i norkwetiapina mają powinowactwo do receptorów serotoninergicznych ($5HT_2$) w mózgu oraz receptorów dopaminergicznych (D_1 i D_2). Uważa się, że za przeciwpsychotyczne działanie kliniczne i małą częstość pozapiramidowych działań niepożądanych kwetiapiny, w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi, odpowiada bardziej wybiórcze działanie antagonistyczne wobec receptorów $5HT_2$ niż na receptory D_2. Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują zauważalnego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, lecz mają duże powinowactwo do receptorów histaminergicznych oraz α_1-adrenergicznych I umiarkowane powinowactwo do receptorów α_2-adrenergicznych. Kwetiapina wykazuje również niewielkie powinowactwo do receptorów muskarynowych lub nie wykazuje go wcale, podczas gdy norkwetiapina wykazuje umiarkowane do silnego powinowactwo do różnych receptorów muskarynowych co tłumaczy jej antycholinergiczne (muskarynowe) działanie.

Hamowanie przez norkwetiapinę czynnika transportującego norepinefrynę (NET) oraz jej częściowe oddziaływanie agonistyczne na receptory $5HT_{1A}$ może przyczyniać się do skuteczności terapeutycznej kwetiapiny, jako leku przeciwdepresyjnego.

Działanie farmakodynamiczne
Kwetiapina wykazuje aktywność w testach aktywności przeciwpsychotycznej, takich jak test uwarunkowanego unikania. Kwetiapina hamuje także działanie agonistów dopaminy, co można zbadać zarówno behawioralnie, jak i elektrofizjologicznie, oraz zwiększa stężenie metabolitów dopaminy, co jest neurochemicznym wskaźnikiem blokady receptorów D_2.

Z badań przedklinicznych, w których oceniano ryzyko wywołania objawów pozapiramidowych, wynika, że kwetiapina w przeciwieństwie do typowych leków przeciwpsychotycznych ma właściwości atypowe. Podczas długotrwałego stosowania kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów D_2. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie kataleptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D_2. Podczas przewlekłego stosowania kwetiapina wybiórczo hamuje przewodnictwo w neuronach układu limbicznego, wywołując blokadę depolaryzacyjną szlaku mezolimbicznego, ale nie wpływając na zawierające dopaminę neurony układu nigrostriatalnego. Ponadto zarówno po ostrym, jak i długotrwałym podawaniu kwetiapina w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małp rodzaju *Cebus* uwrażliwionych na działanie haloperydolu lub nie otrzymujących wcześniej leków (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna
Schizofrenia

Skuteczność kwetiapiny w leczeniu schizofrenii potwierdzono w 6-tygodniowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo u pacjentów ze schizofrenią, spełniających kryteria DSM-IV oraz jednym kontrolowanym badaniu klinicznym u pacjentów ze stabilną schizofrenią, gdzie kwetiapinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu zamieniono na kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

W badaniu kontrolowanym placebo, pierwszorzędowym punktem końcowym badania była zmiana oceny w skali PANSS w momencie ukończenia badania w porównaniu do oceny w chwili włączenia do badania. Stosowanie kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 400 mg/dobę, 600 mg/dobę i 800 mg/dobę skutkowało istotną statystycznie poprawą w zakresie objawów psychotycznych w porównaniu z placebo. Działanie to było większe w przypadku stosowania dawek 600 mg i 800 mg niż po dawce 400 mg.
W 6-tygodniowym kontrolowanym badaniu klinicznym oceniającym zmianę produktu z tabletki o natychmiastowym uwalnianiu na tabletkę o przedłużonym uwalnianiu, pierwszorzędowym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, u których obserwowano brak skuteczności, np. którzy przerwali udział w badaniu z powodu braku skuteczności lub dla których całościowa ocena w skali PANSS zwiększyła się o 20% lub więcej od wizyty randomizacyjnej w porównaniu do którejkolwiek wizyty. U pacjentów, których stan ustabilizowano stosując kwetiapinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach od 400 do 800 mg, skuteczność leczenia była utrzymana po zmianie na równorzędną dawkę dobową kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu stosowaną raz na dobę.

W długotrwałym badaniu klinicznym ustabilizowanych pacjentów ze schizofrenią pozostających przez 16 tygodni na terapii podtrzymującej kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, produkt ten wykazał większą skuteczność w zapobieganiu nawrotom niż placebo. Szacowane ryzyko nawrotu po 6. miesiącach leczenia wynosiło 14,3% w grupie leczonej kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu do 68,2% w grupie otrzymującej placebo. Średnia dawka stosowana w badaniu wynosiła 669 mg. Podczas leczenia kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przez okres do 9 miesięcy (mediana 7 miesięcy) nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych. Szczególnie podczas długotrwałego stosowania kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu nie zwiększyła się liczba zgłaszanych działań niepożądanych dotyczących zespołu pozapiramidowego i zwiększenia masy ciała.

Choroba dwubiegunowa
W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano kwetiapinę w monoterapii w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, wykazała ona większą skuteczność niż placebo w redukcji objawów maniakalnych w trzecim i dwunastym tygodniu leczenia. Znamiennie większą skuteczność kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo wykazano w dodatkowym trzytygodniowym badaniu. Kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu podawana była w dawkach z zakresu od 400 do 800 mg/dobę, a średnia dawka wynosiła 600 mg/dobę. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny z sodu walproinianem lub litem w leczeniu ostrych, umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych przez 3 i 6 tygodni są ograniczone, jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez pacjentów. Dane z badań klinicznych wykazały, iż w 3. tygodniu występuje efekt addycyjny. Drugie badanie kliniczne nie wykazało efektu addycyjnego w szóstym tygodniu leczenia.

W badaniu klinicznym, u pacjentów z epizodami depresji w chorobie dwubiegunowej I lub II typu, kwetiapina w dawce 300 mg/dobę wykazała większą skuteczność niż placebo w redukcji wartości w skali MADRS.

W dodatkowych czterech badaniach klinicznych dotyczących stosowania kwetiapiny, podczas 8-tygodniowej terapii u pacjentów z epizodami depresji o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, w przebiegu choroby dwubiegunowej typu I i II, stosowanie kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg, było znamiennie skuteczniejsze niż placebo w odniesieniu do istotnych miar wynikowych: średniej poprawy według skali MADRS i odpowiedzi zdefiniowanej jako co najmniej 50% poprawa łącznej punktacji w skali MADRS w porównaniu do wartości wyjściowych. Nie stwierdzono różnicy w wielkości odpowiedzi pomiędzy

grupami pacjentów otrzymujących kwetiapinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach odpowiednio 300 mg oraz 600 mg.

W przedłużonej obserwacji dwóch powyższych badań, wykazano, że długotrwałe leczenie pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na stosowanie kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg, było skuteczniejsze w porównaniu z placebo, w odniesieniu do objawów depresji, ale nie w odniesieniu do objawów maniakalnych.

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przeciwdziałania nawrotom oceniających kwetiapinę w połączeniu z lekami stabilizującymi nastrój u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, połączenie z kwetiapiną wykazało większą skuteczność niż leki stabilizujące nastrój stosowane w monoterapii w wydłużaniu czasu do nawrotu zmiennego nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego). Kwetiapinę podawano w dawce od 400 mg do 800 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych w połączeniu z litem lub walproinianem.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem soli litu oraz kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu *vs.* placebo oraz kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów dorosłych z ostrym stanem maniakalnym, różnica średniej poprawy YMRS pomiędzy grupą przyjmujących dodatkowo sole litu a grupą przyjmującą dodatkowo placebo wyniosła 2,8 punktu a różnica odsetków pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (odpowiedź określono jako 50% poprawę YMRS względem wartości wyjściowej) wyniosła 11% (79% w grupie soli litu vs. 68% w grupie placebo).

W jednym długotrwałym badaniu (do 2 lat stosowania) oceniającym przeciwdziałanie nawrotom u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, kwetiapina wykazała większą skuteczność w porównaniu z placebo w wydłużaniu czasu do nawrotu zmiennego nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego) u pacjentów z chorobą dwubiegunową I typu. Zmiany nastrojów obserwowano u 91 pacjentów (22,5%) w grupie stosującej kwetiapinę, u 208 pacjentów (51,5%) w grupie placebo i u 95 (26,1%) w grupie leczonej litem. U pacjentów, u których terapia kwetiapiną była skuteczna, porównując dalsze leczenie kwetiapiną do zmiany terapii z kwetiapiny na lit, nie wydaje się by tej zmianie terapii towarzyszyło wydłużenie czasu do nawrotu zmiennego nastroju.

Ciężkie epizody depresyjne u pacjentów z dużą depresją (MDD)
Dwa krótkotrwałe (6-tygodniowe) badania obejmowały pacjentów, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź na przynajmniej jeden lek przeciwdepresyjny. Kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 150 mg i 300 mg na dobę, podawana jako leczenie wspomagające do stosowanej terapii przeciwdepresyjnej (amitryptylina, bupropion, cytalopram, duloksetyna, escytalopram, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina lub wenlafaksyna) wykazała przewagę nad monoterapią lekiem przeciwdepresyjnym w łagodzeniu objawów depresyjnych, oceniona przez poprawę ogólnych wyników w skali MADRS (zmiana średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów [LS] *vs.* placebo: 2-3,3 punktu). Nie oceniono długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. Jednakże długoterminowa skuteczność oraz bezpieczeństwo monoterapii zostały ustalone u pacjentów dorosłych (patrz poniżej).

Opisane poniżej badania prowadzono przy użyciu kwetiapiny w monoterapii, jednak należy podkreślić, że kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu jest wskazana wyłącznie do stosowania jako terapia dodana.

W trzech z czterech krótkoterminowych (do 8 tygodni) badań dotyczących stosowania kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z dużą depresją, kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu stosowana w dawkach 50 mg, 150 mg i 300 mg na dobę wykazała lepszą niż placebo skuteczność w łagodzeniu objawów depresyjnych, ocenioną na podstawie zmniejszenia łącznej punktacji w skali *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) (zmiana średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów [LS] *versus* placebo wynosząca 2 do 4 punktów).

W badaniu z zastosowaniem monoterapii, dotyczącym zapobiegania nawrotom, pacjenci z epizodami depresyjnymi ustabilizowani w fazie terapii otwartej kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przez przynajmniej 12 tygodni, zostali losowo przydzieleni do grupy stosującej kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę lub grupy placebo przez okres do 52 tygodni. Średnia dawka kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu podczas fazy randomizowanej wynosiła 177 mg/dobę. Częstość nawrotów wynosiła 14,2% w grupie stosującej kwetiapinę oraz 34,4% w grupie placebo.

W krótkotrwałym (9 tygodni) badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów w podeszłym wieku (66 do 89 lat) bez choroby otępiennej, ale z dużą depresją, kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu podawana elastycznie w zakresie od 50 mg do 300 mg/dobę miała większą skuteczność niż placebo w ograniczaniu objawów depresyjnych, co wykazano przez poprawę ogólnych wyników w skali MADRS (zmiana średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów [LS] *vs*. placebo: 7,54). W tym badaniu pacjenci przydzieleni losowo do grupy aktywnego leczenia otrzymywali kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 50 mg/dobę w dniach 1. do 3.; dawka mogła być zwiększona do 100 mg/dobę w dniu 4. oraz do 150 mg/dobę w dniu 8. Następnie dawka mogła być zwiększana do 300 mg/dobę, zależnie od indywidualnej skuteczności i tolerancji u pacjenta. Średnia dawka dobowa kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosiła 160 mg. Tolerancja kwetiapiny stosowanej raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku, z pominięciem objawów pozapiramidowych (patrz punkt 4.8 i *Bezpieczeństwo kliniczne, poniżej*), była porównywalna do tej obserwowanej u osób dorosłych (18 do 65 lat). Odsetek pacjentów randomizowanych powyżej 75 roku życia wynosił 19%.

Bezpieczeństwo kliniczne
W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych była podobna do tej w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% w przypadku kwetiapiny i 8,0% w przypadku placebo; epizody manii w chorobie dwubiegunowej: 11,2% w przypadku kwetiapiny i 11,4% w przypadku placebo). W krótkotrwałych badaniach kontrolowanych z grupą placebo przeprowadzonych wśród pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi i epizodów depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej większy odsetek objawów pozapiramidowych obserwowano u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo.
W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do 3,8% w grupie z placebo.
W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących monoterapii w ciężkich zaburzeniach depresyjnych, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% przy stosowaniu kwetiapiny i 3,2% w przypadku placebo.
W krótkotrwałym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo dotyczącym monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 2,3% w grupie z placebo.
W przypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej, jak i ciężkich zaburzeń depresyjnych, częstość pojedynczych działań niepożądanych (np. akatyzji, zaburzeń pozapiramidowych, drżeń, dyskinezy, dystonii, niepokoju, mimowolnych skurczów mięśni, nadaktywności psychoruchowej i sztywności mięśni) nie była większa niż 4% w żadnej z badanych grup.

W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach (trwających od 3 do 8 tygodni) z ustalonymi dawkami (50 mg/dobę do 800 mg/dobę) zaobserwowano średnie zwiększenie masy ciała u pacjentów leczonych kwetiapiną w zakresie od 0,8 kg dla dawki dobowej 50 mg do 1,4 kg dla dawki dobowej 600 mg (mniej nasilone dla dawki dobowej 800 mg), w porównaniu z 0,2 kg u pacjentów leczonych placebo. Odsetek pacjentów leczonych kwetiapiną, których masa ciała zwiększyła się o ≥7% wyniósł od 5,3% dla dawki dobowej 50 mg do 15,5% dla dawki dobowej 400 mg (mniej nasilone dla dawki dobowej 600 i 800 mg), w porównaniu z 3,7% dla pacjentów leczonych placebo.

Przeprowadzone 6-tygodniowe, randomizowane badanie z zastosowaniem litu i kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu *versus* grupy otrzymującej placebo i kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu z udziałem osób dorosłych z ostrymi epizodami manii wykazało, że zastosowanie połączenia litu i kwetiapiny skutkowało większą częstością występowania działań niepożądanych (63% *vs.* 48% dla grupy otrzymującej połączenie kwetiapiny i placebo). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wykazały większą częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie otrzymującej dodatkowo lit: 16,8% *vs*. 6,6% w grupie otrzymującej dodatkowo placebo, wśród których głównym objawem było drżenie zgłaszane u 15,6% pacjentów z grupy otrzymującej dodatkowo lit *vs*. 4,9% w grupie pacjentów otrzymujących dodatkowo placebo. Przypadki wystąpienia senności były wyższe w grupie otrzymującej kwetiapinę i lit: 12,7% *vs*. 5,5% w grupie otrzymującej połączenie kwetiapiny i placebo. Dodatkowo u większej liczby pacjentów (8%) z grupy otrzymującej kwetiapinę z litem wystąpiło zwiększenie masy ciała o ≥7% *vs*. 4,7 % w grupie otrzymującej kwetiapinę z placebo.

Dłuższe badania kliniczne dotyczące zapobiegania nawrotom miały okres otwarty (trwający od 4 do 36 tygodni), kiedy pacjenci byli leczeni kwetiapiną, następnie okres odstawienia, podczas którego pacjenci byli losowo przydzielani do grupy stosującej kwetiapinę lub grupy placebo. U pacjentów stosujących kwetiapinę średnie zwiększenie masy ciała w okresie otwartym wynosiło 2,56 kg, a do 48. tygodnia okresu randomizacji średnie zwiększenie masy ciała wynosiło 3,22 kg w porównaniu z wyjściowym okresem otwartym. Dla pacjentów zrandomizowanych do stosowania placebo średnie zwiększenie masy ciała w okresie otwartym wynosiło 2,39 kg, a przed upływem 48. tygodnia okresu zrandomizowanego - 0,89 kg w porównaniu z wyjściowym okresem otwartym.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych wśród pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych, częstość działań niepożądanych mózgowo-naczyniowych w przeliczeniu na 100 pacjento-lat nie była większa w grupie stosującej kwetiapinę niż w grupie placebo.

We wszystkich krótkoterminowych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l częstość wystąpienia przynajmniej raz zmiany liczby krwinek obojętnochłonnych do $< 1{,}5 \times 10^9$/l wynosiła 1,9% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę i 1,5% u pacjentów otrzymujących placebo.
Częstość zmian do $> 0{,}5$ - $< 1{,}0 \times 10^9$/l była jednakowa (0,2%) w grupie otrzymującej kwetiapinę oraz w grupie otrzymującej placebo.
We wszystkich badaniach klinicznych (z grupa kontrolną placebo, otwartych, z grupą kontrolną przyjmującą inny produkt leczniczy), u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l częstość wystąpienia przynajmniej raz zmiany liczby krwinek obojętnochłonnych do wartości $< 1{,}5 \times 10^9$/l wynosiła 2,9% i do $< 0{,}5 \times 10^9$/l wynosiła 0,21% u pacjentów leczonych kwetiapiną.

Z leczeniem kwetiapiną związane było występowanie zależnego od dawki zmniejszenia stężeń hormonów tarczycy. Częstość zmian stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) wynosiła 3,2% w przypadku kwetiapiny *versus* 2,7% w przypadku placebo. Częstość występowania wzajemnych, potencjalnie klinicznie istotnych zmniejszeń stężeń zarówno T_3 lub T_4 oraz TSH w tych badaniach była mała, a obserwowane zmiany stężeń hormonów tarczycy nie były związane z objawami klinicznymi niedoczynności tarczycy.
Zmniejszenie całkowitej oraz wolnej T_4 było maksymalne w pierwszych sześciu tygodniach leczenia kwetiapiną, bez dalszego zmniejszania się ich w toku leczenia długoterminowego. W około 2/3 wszystkich przypadków zaprzestanie leczenia kwetiapiną skutkowało ustąpieniem skutku działania leku na stężenie całkowitej i wolnej T_4, niezależnie od czasu trwania leczenia.

Zaćma - zmętnienie rogówki
W badaniach klinicznych mających na celu określenie kataraktogenicznego potencjału kwetiapiny (200 do 800 mg/dobę) w porównaniu z rysperydonem (2 do 8 mg/dobę) u chorych na schizofrenię lub chorych na zaburzenia schizoafektywne wykazano, iż odsetek pacjentów o zwiększonym stopniu zmętnienia rogówki nie był większy dla kwetiapiny (4%) w porównaniu z rysperydonem (10%) u pacjentów leczonych co najmniej 21 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Skuteczność kliniczna
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny w leczeniu zaburzeń maniakalnych badano w 3-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo (n=284 pacjentów z USA, w wieku 10 do 17 lat). U około 45% pacjentów rozpoznano również ADHD. Ponadto, przeprowadzono 6-tygodniowe kontrolowane placebo badanie dotyczące leczenia schizofrenii (n=222 pacjentów, w wieku 13 do17 lat). W obu badaniach wykluczono pacjentów ze stwierdzonym brakiem skuteczności stosowania kwetiapiny. Stosowanie kwetiapiny rozpoczęto od dawki 50 mg/dobę i w 2. dniu zwiększono do 100 mg/dobę; następnie dawka była zwiększana do dawki docelowej (zaburzenia maniakalne: 400 do 600 mg/dobę; schizofrenia: 400 do 800 mg/dobę) o 100 mg na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych.
W badaniach dotyczących zaburzeń maniakalnych, różnica zmiany średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów (LS) względem wartości wyjściowej łącznej punktacji w skali YMRS (substancja czynna minus placebo) wynosiła -5,21 dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę i -6,56 dla kwetiapiny w dawce 600 mg/dobę. Odsetek odpowiedzi (poprawa według skali YMRS ≥50%) wynosił 64% w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 400 mg/dobę, 58% w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 600 mg/dobę i 37% w grupie kontrolowanej placebo.

W badaniach dotyczących schizofrenii, różnica zmiany średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów (LS) względem wartości wyjściowej łącznej punktacji w skali PANSS (substancja czynna minus placebo) wynosiła -8,16 dla kwetiapiny w dawce 400 mg/dobę i -9,29 dla kwetiapiny w dawce 800 mg/dobę. Ani małe (400 mg/dobę) ani duże (800 mg/dobę) dawki kwetiapiny nie wykazały lepszej skuteczności niż placebo pod względem odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie, zdefiniowaną jako ≥30% redukcję łącznej punktacji w skali PANSS względem wartości wyjściowych. Zarówno w zaburzeniach maniakalnych, jak i w schizofrenii, stosowanie większych dawek skutkowało liczbowo mniejszym odsetkiem odpowiedzi.
W trzecim krótkoterminowym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z zastosowaniem kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w monoterapii u dzieci i młodzieży (10 do 17 lat) w leczeniu depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej skuteczność kwetiapiny nie została potwierdzona.

Nie są dostępne dane dotyczące wyników utrzymania skuteczności leczenia lub zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

Bezpieczeństwo stosowania
W krótkoterminowych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów pediatrycznych z zastosowaniem kwetiapiny, opisanych powyżej, częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 12,9% dla kwetiapiny i 5,3% dla placebo w badaniu dotyczącym schizofrenii, 3,6% *vs.* 1,1%, w badaniu manii w przebiegu choroby dwubiegunowej i 1,1% *vs.* 0%, w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. Stosunek zwiększenia masy ciała o ≥7% w stosunku do masy wyjściowej wyniósł 17% dla kwetiapiny *vs.* 2,5% dla placebo w badaniach dotyczących schizofrenii i manii w przebiegu choroby dwubiegunowej oraz 13,7% dla kwetiapny *vs.* 6,8% dla placebo w badaniu dotyczącym leczenia depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. Częstość przypadków związanych z samobójstwem wyniosła 1,4% dla kwetiapiny i 1,3% dla placebo w badaniu dotyczącym schizofrenii, 1,0% dla kwetiapiny *vs.* 0% dla placebo w badaniu dotyczącym manii w przebiegu choroby dwubiegunowej i 1,1% dla kwetiapiny *vs.* 0% dla placebo w badaniu dotyczącym leczenia depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. W trakcie przedłużonej obserwacji po zakończeniu badania dotyczącego leczenia depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej odnotowano dwa dodatkowe przypadki związane z samobójstwem, jeden z tych pacjentów był w trakcie terapii kwetiapiną.

Skuteczność długoterminowa
Dodatkowe dane uzyskano z 26-tygodniowego otwartego badania będącego kontynuacją badania klinicznego (n=380 pacjentów) z zastosowaniem kwetiapiny w zmiennych dawkach od 400 do 800 mg na dobę. Stwierdzano zwiększenie ciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży, a zwiększenie apetytu, objawy pozapiramidowe i zwiększone stężenie prolaktyny były obserwowane częściej u dzieci

i młodzieży niż u dorosłych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 4.8). W odniesieniu do zwiększenia masy ciała, po uwzględnieniu jej prawidłowego zwiększenia w dłuższym okresie, przyjęto jako miernik klinicznie istotnej zmiany, zwiększenie o przynajmniej 0,5 standardowego odchylenia od wartości początkowych dla BMI. Po 26 tygodniach leczenia kwetiapiną 18,3% pacjentów spełniło to kryterium.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana. Maksymalne stężenie kwetiapiny i norkwetiapiny w osoczu po zastosowaniu kwetiapiny w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu jest osiągane po około 6 godzinach (T_{max}). Maksymalne stężenie molowe czynnego metabolitu, norkwetiapiny, w stanie stacjonarnym wynosi około 35% wartości uzyskiwanych dla kwetiapiny.

Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa i proporcjonalna do dawek aż do dawki 800 mg podawanej raz na dobę. Powierzchnia pola pod krzywą AUC dla kwetiapiny w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu podawanej raz na dobę i takiej samej dawki dobowej kwetiapiny fumaranu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu podawanej dwa razy na dobę jest porównywalna, ale maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest o 13% mniejsze w stanie stacjonarnym. Porównując kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu z kwetiapiną w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, pole pod krzywą AUC norkwetiapiny jest mniejsze o 18% w przypadku kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

W badaniu oceniającym wpływ pokarmu na biodostępność kwetiapiny stwierdzono, że pokarm bogaty w tłuszcze powodował znaczące statystycznie zwiększenie C_{max} i AUC kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (o odpowiednio 50% i 20%). Nie można wykluczyć, że wpływ posiłków wysokotłuszczowych w przypadku tej postaci leku może być większy. Dla porównania, lekki posiłek nie wywierał znaczącego wpływu na C_{max} lub AUC kwetiapiny. Zaleca się, aby kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przyjmować raz na dobę bez pokarmu.

Dystrybucja
Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

Metabolizm
Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny, wydalane z moczem i kałem związki macierzyste w postaci niezmienionej stanowiły mniej niż 5%.

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

Ustalono, że kwetiapina i kilka jej metabolitów (w tym norkwetiapina) są słabymi inhibitorami aktywności ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 *in vitro*. Zahamowanie cytochromu CYP *in vitro* zachodzi wyłącznie w stężeniach około 5 do 50 razy większych niż obserwowane u ludzi w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na dobę. W związku z tymi wynikami badań *in vitro* jest mało prawdopodobne, aby jednoczesne stosowanie kwetiapiny z innymi lekami powodowało klinicznie istotne zahamowanie metabolizmu innego leku za pośrednictwem cytochromu P450. Z badań przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że kwetiapina może pobudzać enzymy cytochromu P450. Jednak w celowanym badaniu interakcji u pacjentów z psychozami nie obserwowano zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

Eliminacja
Średni okres półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i norkwetiapiny wynosi odpowiednio około 7 i 12 godzin. Około 73% znakowanego radioaktywnie leku było wydalane w moczu, a 21% w kale. Mniej niż 5% całkowitej radioaktywności pochodziło z niezmienionego leku. Średnia wartość molowa wolnej frakcji kwetiapiny i aktywnego metabolitu norkwetiapiny w osoczu krwi wynosi <5% ilości wydalanej w moczu.

Specjalne grupy pacjentów

Płeć
Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny nie wykazują różnic u mężczyzn i kobiet.

Pacjenci w podeszłym wieku
Średni klirens kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku jest mniejszy o 30% do 50% w porównaniu z obserwowanym u osób dorosłych w wieku od 18 do 65 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m^2), jednak poszczególne wartości klirensu mieściły się w zakresie właściwym dla pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów ze stwierdzoną niewydolnością wątroby (stabilna marskość poalkoholowa). Ponieważ kwetiapina jest głównie metabolizowana w wątrobie, u osób z zaburzeniami czynności wątroby można spodziewać się zwiększonego stężenia leku w osoczu. W tej grupie pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież
Poddano analizie dane z badań farmakokinetycznych przeprowadzonych z udziałem 9 dzieci w wieku 10 do 12 lat i 12 młodych pacjentów stosujących ustalone dawki 400 mg kwetiapiny 2 razy na dobę. W stanie stacjonarnym i przy stałym dawkowaniu stężenie w osoczu kwetiapiny u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) było na ogół podobne, jak u pacjentów dorosłych, chociaż C_{max} u dzieci było w górnej wartości obserwowanej u dorosłych. Wartości AUC i C_{max} czynnego metabolitu, norkwetiapiny, były większe, w przybliżeniu odpowiednio o 62% i 49% u dzieci (10 do 12 lat) oraz odpowiednio o 28% i 14% u młodzieży (13 do 17 lat) w porównaniu z pacjentami dorosłymi.

Brak dostępnych informacji na temat stosowania kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro* badaniach nie obserwowano genotoksycznego działania kwetiapiny. U zwierząt laboratoryjnych po dawkach mogących mieć znaczenie kliniczne obserwowano zaburzenia, które dotychczas nie zostały potwierdzone w długotrwałych badaniach. U szczurów obserwowano zmianę pigmentacji tarczycy, u małp *Cynomolgus* hipertrofię komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego, zmniejszenie stężenia T_3, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby białych i czerwonych krwinek, u psów zmętnienie rogówki i zaćmę (patrz punkt 5.1).

W badaniu toksycznego oddziaływania na zarodek i płód u królików obserwowano zwiększoną częstość występowania przykurczu łap przednich i tylnych (odpowiednik przykurczu w stawach nadgarstkowym i skokowym). Efekt ten występował przy obecności wyraźnego oddziaływania leku na organizm matki, przejawiającego się zmniejszonym przyrostem masy ciała samicy ciężarnej. Te działania były wyraźnie widoczne przy poziomie ekspozycji samicy podobnym lub nieco większym niż występujący u ludzi przy stosowaniu maksymalnej dawki terapeutycznej. Istotność tych spostrzeżeń dla stosowania leku u ludzi jest nieznana.

W badaniu dotyczącym płodności przeprowadzonym u szczurów stwierdzono marginalne zmniejszenie płodności samców oraz ciąże urojone, przedłużające się fazy międzyrujowe, wydłużenie czasu od kohabitacji do spółkowania oraz zmniejszenie odsetka ciąż. Te efekty są związane ze zwiększeniem stężenia prolaktyny i nie mają bezpośredniego znaczenia u ludzi ze względu na różnice międzygatunkowe w zakresie hormonalnej regulacji rozrodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:
Hypromeloza 2910
Hypromeloza 2208
Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu cytrynian, bezwodny
Magnezu stearynian

Otoczka:
Tytanu dwutlenek (E171)
Hypromeloza 2910
Makrogol
Polisorbat 80
Żelaza tlenek, żółty (E172) (tylko 50 mg, 200 mg oraz 300 mg)
Żelaza tlenek, czerwony (E172) (tylko 50 mg, 200 mg oraz 300 mg)
Żelaza tlenek, czarny (E172) (tylko 50 mg, 300 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry z folii PVC/Aclar/Aluminium
3 lata

Pojemniki HDPE
2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aclar/Aluminium i białe pojemniki HDPE o poj. 50 ml lub 75 ml z zamknięciem z PP, zawierającym środek pochłaniający wilgoć.

Blistry z folii PVC/Aclar/Aluminium
50 mg: 10, 10x1 (perforowany blister podzielony na pojedyncze dawki), 20, 30, 30x1 (perforowany blister podzielony na pojedyncze dawki), 50, 56 (opakowanie kalendarzowe), 60, 60x1 (perforowany blister podzielony na dawki), 90 lub 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

150 mg: 10, 20, 30, 30x1 (perforowany blister podzielony na pojedyncze dawki), 50, 56 (opakowanie kalendarzowe), 60, 60x1 (perforowany blister podzielony na dawki), 90 lub 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

200 mg: 10, 10x1 (perforowany blister podzielony na pojedyncze dawki), 20, 30, 30x1 (perforowany blister podzielony na pojedyncze dawki), 50, 56 (opakowanie kalendarzowe), 60, 60x1 (perforowany blister podzielony na dawki), 90, 100 lub 100x1 (perforowany blister podzielony na dawki) tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

300 mg: 10, 10x1 (perforowany blister podzielony na pojedyncze dawki), 20, 30, 30x1 (perforowany blister podzielony na pojedyncze dawki), 50, 56 (opakowanie kalendarzowe), 60, 60x1 (perforowany blister podzielony na dawki), 90, 100 lub 100x1 (perforowany blister podzielony na dawki) tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

400 mg: 10, 10x1 (perforowany blister podzielony na pojedyncze dawki), 20, 30, 30x1 (perforowany blister podzielony na pojedyncze dawki), 50, 56 (opakowanie kalendarzowe), 60, 60x1 (perforowany blister podzielony na dawki), 90, 100 lub 100x1 (perforowany blister podzielony na dawki) tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Pojemnik HDPE zawiera 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medana Pharma SA
ul. Władysława Łokietka 10
98-200 Sieradz

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pinexet SR, 50 mg: Pozwolenie nr 22408
Pinexet SR, 150 mg: Pozwolenie nr 22409
Pinexet SR, 200 mg: Pozwolenie nr 22410
Pinexet SR, 300 mg: Pozwolenie nr 22411
Pinexet SR, 400 mg: Pozwolenie nr 22412

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.04.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.01.2018 r.