

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pinexet 25 mg, tabletki powlekane
Pinexet 100 mg, tabletki powlekane
Pinexet 150 mg, tabletki powlekane
Pinexet 200 mg, tabletki powlekane
Pinexet 300 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera odpowiednio 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg lub 300 mg kwetiapiny (*Quetiapinum*) w postaci fumaranu.

Każda tabletka produktu leczniczego Pinexet 25 mg zawiera 0,315 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletka produktu leczniczego Pinexet 100 mg zawiera 1,26 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletka produktu leczniczego Pinexet 150 mg zawiera 1,89 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletka produktu leczniczego Pinexet 200 mg zawiera 2,52 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletka produktu leczniczego Pinexet 300 mg zawiera 3,78 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Pinexet 25 mg: tabletki powlekane koloru różowego, okrągłe, obustronnie wypukłe.
Pinexet 100 mg: tabletki powlekane koloru żółtego, okrągłe, obustronnie wypukłe.
Pinexet 150 mg: tabletki powlekane, koloru kremowego, okrągłe, obustronnie wypukłe.
Pinexet 200 mg: tabletki powlekane, białe, okrągłe, obustronnie wypukłe.
Pinexet 300 mg: tabletki powlekane, białe, podłużne, z kreską dzielącą po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pinexet jest wskazany do leczenia:

- schizofrenii,
- choroby afektywnej dwubiegunowej, w tym:
 - leczenia epizodów maniakalnych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej,
 - leczenia epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej
 - zapobiegania nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (epizodom mieszanym, manii lub depresji) u pacjentów, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Istnieją różne schematy dawkowania w przypadku każdego wskazania. Pacjent musi uzyskać jasne informacje dotyczące właściwego dawkowania w leczeniu jego choroby.

Pinexet można przyjmować z pokarmem lub bez.

Dorośli

Leczenie schizofrenii

W leczeniu schizofrenii Pinexet należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 50 mg - dzień 1., 100 mg - dzień 2., 200 mg - dzień 3. i 300 mg - dzień 4.. Od 4. dnia dawka powinna wynosić od 300 do 450 mg na dobę (dawka zwykle skuteczna). Dawka może być zmieniana w zakresie od 150 do 750 mg na dobę, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta.

Leczenie epizodów maniakalnych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej

W leczeniu epizodów maniakalnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej Pinexet należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 100 mg - dzień 1., 200 mg - dzień 2., 300 mg - dzień 3., 400 mg - dzień 4.. Następnie dawka może być zwiększana maksymalnie o 200 mg na dobę do dawki dobowej 800 mg w szóstym dniu leczenia. Zależnie od reakcji pacjenta i tolerancji dawka dobową w leczeniu podtrzymującym może wynosić od 200 do 800 mg na dobę. Zwykle dawka skuteczna wynosi od 400 do 800 mg na dobę.

Leczenie epizodów depresyjnych związanych z chorobą afektywną dwubiegunową

Pinexet powinien być stosowany na noc. Przez pierwsze cztery dni leczenia dobowe dawki wynoszą odpowiednio: 50 mg (pierwszy dzień), 100 mg (drugi dzień), 200 mg (trzeci dzień) i 300 mg (czwarty dzień). W badaniach klinicznych nie wykazano dodatkowych korzyści związanych ze zwiększeniem dawki dobowej do 600 mg w porównaniu z grupą zażywającą 300 mg (patrz punkt 5.1). Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyści z zażywania dawki dobowej 600 mg. Dawki większe niż 300 mg na dobę powinny być zalecane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu choroby dwubiegunowej. Badania kliniczne wykazały, że u niektórych pacjentów może być rozważane zmniejszenie dawki dobowej do 200 mg z powodu złej tolerancji leku.

Zapobieganie nawrotom w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Pacjenci, u których opanowano po zastosowaniu kwetiapiny objawy choroby dwubiegunowej w ostrej fazie, powinni kontynuować przyjmowanie leku w tej samej dawce. Dawkę kwetiapiny należy ustalić indywidualnie, w zakresie od 300 mg do 800 mg na dobę, w dwóch dawkach podzielonych, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta. Ważne jest stosowanie najmniejszej dawki wystarczającej do opanowania objawów choroby.

Osoby w podeszłym wieku

Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, Pinexet należy stosować ostrożnie u pacjentów z tej grupy wiekowej, szczególnie w początkowym okresie podawania. Może być konieczne wolniejsze zwiększanie dawki i podawanie mniejszej dawki dobowej w porównaniu do dawek stosowanych u młodszych pacjentów zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta. Średni klirens kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku był zmniejszony o 30% do 50% w porównaniu do wartości u młodszych pacjentów.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u pacjentów powyżej 65 lat z epizodami depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

Dzieci i młodzież

Nie jest wskazane stosowanie kwetiapiny u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat z powodu braku danych dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej. Dostępne obecnie dane z badań klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem kwetiapiny przytoczono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego należy ją stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie podawania. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg na dobę. Dawkę można zwiększać codziennie o 25 mg do 50 mg aż do osiągnięcia dawki skutecznej, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na kwetiapinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z inhibitorami izoenzymu 3A4 cytochromu P450, takimi jak: inhibitory proteazy stosowane w leczeniu 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

Ponieważ istnieje kilka różnych wskazań do stosowania kwetiapiny, konieczne jest rozważenie jej profilu bezpieczeństwa w odniesieniu do rozpoznania u danego pacjenta i podawanej dawki.

Dzieci i młodzież (w wieku od 10 do 17 lat)

Nie zaleca się stosowania kwetiapiny u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, ze względu na brak danych uzasadniających stosowanie kwetiapiny w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne wykazały ponadto, że wśród działań niepożądanych zidentyfikowanych u dorosłych pacjentów (patrz punkt 4.8), niektóre występują z większą częstotliwością u dzieci i młodzieży niż u dorosłych (zwiększenie apetytu, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy krwi i objawy pozapiramidowe) oraz jedno działanie niepożądane, które nie zostało odnotowane wcześniej u pacjentów dorosłych (wzrost ciśnienia tętniczego krwi). Odnotowano także zmiany w badaniach czynności tarczycy u dzieci i młodzieży.

Ponadto, nie prowadzono badań trwających powyżej 26 tygodni, dotyczących długookresowego wpływu leczenia na wzrost i rozwój. Brak danych dotyczących wpływu długookresowego przyjmowania kwetiapiny na rozwój poznawczy i behawioralny pacjenta.

Kontrolowane badania kliniczne z użyciem placebo u dzieci i młodzieży w wieku 10-17 lat, leczonych z powodu schizofrenii i manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej wykazały zwiększenie częstości występowania objawów pozapiramidowych u pacjentów przyjmujących kwetiapinę w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo (patrz punkt 4.8).

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstw (zdarzeń związanych z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej klinicznie remisji. Przez kilka pierwszych lub więcej tygodni leczenia może nie nastąpić poprawa stanu psychicznego. Do czasu wystąpienia poprawy pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa zwiększa się we wczesnej fazie poprawy klinicznej.

Dodatkowo, lekarz powinien ocenić potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z samobójstwem po nagłym odstawieniu kwetiapiny z uwagi na znane czynniki ryzyka samobójstwa dla chorób leczonych kwetiapiną. Również inne zaburzenia psychiczne, w leczeniu których stosuje się kwetiapinę, mogą się wiązać ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń. Co więcej, z tymi zaburzeniami mogą współistnieć ciężkie epizody depresji. Dlatego należy przestrzegać tych samych

środków ostrożności w leczeniu pacjentów z ciężkimi epizodami depresji i pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi.

Wiadomo, że pacjenci ze zdarzeniami związanymi z próbami samobójczymi w wywiadzie lub ze znacznym natężeniem myśli samobójczych przed rozpoczęciem leczenia są narażeni na zwiększone ryzyko myśli lub prób samobójczych, w związku z czym powinni być dokładnie obserwowani w trakcie leczenia. W metaanalizie kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących stosowania leków przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów z chorobami psychicznymi wykazano zwiększenie ryzyka zachowań samobójczych podczas stosowania tych leków w porównaniu z placebo u pacjentów w wieku poniżej 25 lat.

Farmakoterapii powinna towarzyszyć ścisła obserwacja pacjentów, zwłaszcza tych z grupy wysokiego ryzyka, szczególnie na początku leczenia i po zmianach dawkowania. Pacjentów (i ich opiekunów) należy poinformować o konieczności zwracania uwagi na wszelkie objawy pogorszenia psychicznego oraz na zachowania lub myśli samobójcze i nietypowe zmiany w zachowaniu oraz o konieczności natychmiastowego kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia tych objawów.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych prowadzonych w krótszym okresie obejmujących pacjentów z ciężką depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych dorosłych pacjentów (w wieku poniżej 25 lat), którzy byli leczeni kwetiapiłą, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (odpowiednio 3,0% wobec 0%).

Objawy pozapiramidowe

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością objawów pozapiramidowych w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych z powodu epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

Stosowanie kwetiapiny wiązano z rozwojem akatyzji, objawu polegającego na subiektywnie nieprzyjemnym uczuciu niepokoju ruchowego i potrzebą poruszania się, którym często towarzyszy niezdolność do siedzenia lub stania nieruchomo w miejscu. Największe prawdopodobieństwo jej wystąpienia istnieje w trakcie pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów, u których rozwiną się te objawy, mogą się one nasilać po zwiększeniu dawki.

Dyskinezy późne

W razie wystąpienia objawów późnych dyskinez należy rozważyć zmniejszenie dawki leku lub przerwanie leczenia kwetiapiłą. Objawy dyskinez późnych mogą się nasilić lub nawet pojawić się po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Senność i zawroty głowy

Stosowanie kwetiapiny jest związane z występowaniem senności i podobnych objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych u pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt przez okres minimum 2 tygodni od pojawienia się senności lub do czasu ustąpienia objawów senności; konieczne może być rozważenie przerwania leczenia.

Leczenie kwetiapiłą wiązało się z hipotonią ortostatyczną i spowodowanymi przez nią zawrotami głowy (patrz punkt 4.8), które – podobnie jak senność – pojawiały się zazwyczaj w początkowym okresie stopniowego zwiększania dawkowania. Może to zwiększać częstość występowania urazów (upadków), zwłaszcza w populacji osób w podeszłym wieku. W związku z tym pacjentom należy zalecić, aby zachowywali ostrożność do czasu, aż zaznajomią się z potencjalnymi skutkami stosowania leku.

Choroby układu sercowo-naczyniowego

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 krwi.

Kwetiapina może powodować niedociśnienie ortostatyczne, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki. Reakcja taka częściej występuje u osób w podeszłym wieku niż u młodych pacjentów. W przypadku niedociśnienia należy rozważyć podawanie mniejszej dawki lub wolniejsze zwiększanie dawki.

Należy rozważyć wolniejsze zwiększanie dawki u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Napady drgawkowe

W badaniach klinicznych nie wykazano różnicy w częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Nie są dostępne dane na temat częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów z zaburzeniem drgawkowym w wywiadzie.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Z leczeniem lekami przeciwpsychotycznymi, w tym również kwetiapiną, związane jest występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zaburzenia świadomości, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyniny. W razie ich wystąpienia należy przerwać leczenie kwetiapiną i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia

Niezbyt często w badaniach klinicznych obserwowano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba neutrofili $<0,5 \times 10^9/l$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Brak dowodów na zależność od dawki. Z doświadczeń uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu wynika, że po wystąpieniu leukopenii i (lub) neutropenii następowało przerwanie leczenia kwetiapiną. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka neutropenii są mała liczba leukocytów przed rozpoczęciem leczenia oraz wywołana przez leki neutropenia w wywiadzie. Należy przerwać leczenie kwetiapiną, jeśli liczba neutrofili wynosi $<1,0 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjenta w celu wykrycia wczesnych objawów infekcji i kontrolować ilość neutrofili (aż ich liczba zwiększy się ponad $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

Interakcje

Patrz też 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 wtedy, gdy w opinii lekarza korzyści wynikające z leczenia kwetiapiną przewyższają ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywać stopniowo i jeśli jest to konieczne zastąpić go lekiem nie indukującym enzymów wątrobowych (np. walproinian sodu).

Masa ciała

Donoszono o przypadkach zwiększenia masy ciała u pacjentów leczonych kwetiapiną. Należy obserwować pacjentów pod kątem tego działania niepożądanego i w razie potrzeby podjąć odpowiednie postępowanie zgodnie ze stosowanymi wytycznymi leczenia przeciwpsychotycznego (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Hiperglikemia

Opisywano rzadkie przypadki hiperglikemii i (lub) rozwoju albo zaostrzenia cukrzycy podczas leczenia kwetiapiną, czemu sporadycznie towarzyszyła kwasica ketonowa lub śpiączka; w kilku przypadkach doszło do zgonu (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach opisywano uprzedni wzrost masy ciała, co może być czynnikiem predysponującym. Zaleca się właściwą obserwację kliniczną, zgodnie ze stosowanymi wytycznymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjentów leczonych jakimkolwiek lekiem przeciwpsychotycznym, w tym kwetiapiną, należy obserwować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych hiperglikemii (takich jak polidypsja, wielomocz, polifagia i osłabienie), a chorych na cukrzycę lub osób z czynnikami ryzyka wystąpienia tej choroby należy poddawać regularnym badaniom kontrolnym pod kątem pogorszenia wyrównania glikemii. Konieczne jest regularne kontrolowanie masy ciała pacjenta.

Lipidy

W przeprowadzonych badaniach klinicznych nad kwetiapiną obserwowano zwiększenie stężenia triglicerydów, cholesterolu LDL i cholesterolu całkowitego oraz zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL (patrz punkt 4.8). W razie zmian stężenia lipidów należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną.

Ryzyko metaboliczne

Ze względu na obserwowane w badaniach klinicznych zmiany masy ciała, poziomu glikemii (patrz: hiperglikemia) i stężenia lipidów u pacjentów (w tym tych z prawidłowymi wartościami wyjściowymi) może dojść do pogorszenia parametrów ryzyka zespołu metabolicznego; należy wówczas podjąć postępowanie zgodne z praktyką kliniczną (patrz również punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QT

Dane z badań klinicznych i ze stosowania kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie potwierdziły związku kwetiapiny z przetrwałym bezwzględny wydłużeniem odstępu QT. Po wprowadzeniu leku do obrotu opisywano wydłużenie odstępu QT podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) i po jej przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie jednak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT, lekami neuroleptycznymi, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia serca, hipokaliemią lub hipomagnezmią (patrz punkt 4.5).

Odstawienie leku

Po nagłym zaprzestaniu podawania kwetiapiny obserwowano ostre objawy odstawienne, takie jak bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Dlatego zaleca się stopniowe odstawianie kwetiapiny, przez okres przynajmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem

Kwetiapina nie jest zatwierdzona w leczeniu pacjentów z psychozą związaną z otępieniem.

W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach u populacji pacjentów z otępieniem, leczonych niektórymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, zaobserwowano około 3-krotnie zwiększone ryzyko działań niepożądanych dotyczących naczyń mózgowych. Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych lub innych populacji pacjentów. Kwetiapina powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru.

W metaanalizie atypowych leków przeciwpsychotycznych donoszono, że u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem występuje zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Jakkolwiek w dwóch 10-tygodniowych, kontrolowanych placebo badaniach kwetiapiny, u tej samej populacji pacjentów (n=710; średni wiek: 83 lata; przedział: 56-99 lat), umieralność w grupie pacjentów leczonych kwetiapiną była na poziomie 5,5% w porównaniu do 3,2% w grupie placebo. Przyczyny zgonów pacjentów w tych badaniach były zróżnicowane i zgodne z przewidywanymi dla tej populacji. Dane te nie stanowią związku przyczynowego między leczeniem kwetiapiną a zgonami pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem.

Dysfagia

Podczas leczenia kwetiapiną występowały trudności z połykaniem (patrz punkt 4.8). Kwetiapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Opisywano przypadki żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów otrzymujących leki przeciwpyschotyczne. Ponieważ u leczonych nimi osób często stwierdza się nabyte czynniki ryzyka tej choroby, wszelkie takie czynniki należy zidentyfikować przed leczeniem i w trakcie leczenia kwetiapiną i należy podjąć odpowiednie postępowanie profilaktyczne.

Zapalenie trzustki

Donoszono o przypadkach zapalenia trzustki w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu, jednak nie potwierdzono związku przyczynowego ze stosowaniem leku. W raportach otrzymywanych po wprowadzeniu leku do obrotu u wielu pacjentów podawano istnienie czynników o stwierdzonym związku z zapaleniem trzustki, takich jak zwiększone stężenie triglicerydów (patrz punkt 4.4 *Lipidy*), kamica żółciowa i spożycie alkoholu.

Dodatkowe informacje

Dane na temat stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z waproinianem sodu lub litem w leczeniu umiarkowanych lub ciężkich epizodów manii są ograniczone; aczkolwiek skojarzona terapia była dobrze tolerowana (patrz punkty 4.8 i 5.1). Z danych wynika, że po 3 tygodniach pojawia się działanie addycyjne.

Laktoza

Tabletki zawierają laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadkimi zaburzeniami dziedzicznymi, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Biorąc pod uwagę wpływ kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność podczas jej podawania jednocześnie z innymi lekami o działaniu ośrodkowym, jak również z alkoholem.

CYP3A4 układu cytochromu P450 jest enzymem głównie odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny przez cytochrom P450. W badaniu interakcji u zdrowych ochotników jednoczesne podawanie kwetiapiny (w dawkach 25 mg) z ketokonazolem, inhibitorem CYP3A4, powodowało zwiększenie wartości AUC kwetiapiny 5 do 8 razy. W związku z tym jednoczesne stosowanie kwetiapiny z inhibitorami CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie jest również zalecane przyjmowanie kwetiapiny razem z sokiem grejfrutowym.

W badaniu dawek wielokrotnych podawanych pacjentom w celu oceny farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed leczeniem i w trakcie leczenia karbamazepiną (znanym induktorem enzymów wątrobowych), jednoczesne stosowanie karbamazepiny znacznie zwiększyło klirens kwetiapiny. To zwiększenie klirensu zmniejszyło układową ekspozycję na kwetiapinę (ocenianą na podstawie wartości AUC) do średnio 13% ekspozycji, jaka występuje podczas podawania samej kwetiapiny, jakkolwiek u niektórych pacjentów

obserwowane było większe działanie. W wyniku tej interakcji może występować zmniejszenie stężeń leku w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną. Równoczesne podawanie kwetiapiny z fenytoiną (innym lekiem indukującym enzymy mikrosomalne) powodowało znaczne zwiększanie klirensu kwetiapiny, o około 450%.

Wprowadzenie leczenia kwetiapiną u pacjentów otrzymujących lek indukujący enzymy wątrobowe należy brać pod uwagę jedynie wtedy, kiedy lekarz uzna, że korzyści z zastosowania produktu leczniczego przewyższają ryzyko odstawienia leku indukującego te enzymy. Jest ważne, aby jakakolwiek zmiana leku indukującego enzymy była dokonana stopniowo i jeśli nastąpi taki wymóg, zastąpiono go produktem nie indukującym enzymów wątrobowych (np. walproinianem sodu) (patrz również punkt 4.4).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie uległa istotnym zmianom podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwdepresyjnych, takich jak imipramina (znany inhibitor CYP2D6) lub fluoksetyna (znany inhibitor CYP3A4 i CYP2D6).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie uległa istotnym zmianom podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwpyschotycznych takich jak rysperydon lub haloperydol. Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i tiorydazyny powodowało zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie uległa zmianom podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną.

Farmakokinetyka litu nie uległa zmianom podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną.

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

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji z lekami zazwyczaj stosowanymi w leczeniu chorób układu krążenia.

Zalecana jest ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z lekami, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe lub wydłużać odstępowanie QT.

Istnieją doniesienia o fałszywie dodatnich wynikach testów immunologicznych stosowanych do oznaczania metadonu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Zaleca się potwierdzenie kwestionowanego wyniku przez wykonanie odpowiedniego testu chromatograficznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa ani skuteczności kwetiapiny u kobiet w ciąży. Jak dotąd brak oznak szkodliwości w badaniach na zwierzętach, jednak nie badano możliwego działania na płód. Dlatego kwetiapinę należy podawać w ciąży jedynie wówczas, gdy związane z tym korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Jeśli w czasie ciąży była stosowana kwetiapina, u noworodków obserwowano objawy odstawienne.

U noworodków matek, które stosowały leki przeciwpyschotyczne (w tym kwetiapinę) w trzecim trymestrze ciąży, istnieje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po porodzie, w tym objawy pozapiramidowe i (lub) objawy z odstawienia, które mogą różnić się nasileniem i czasem trwania. Istnieją doniesienia o występowaniu pobudzenia, hipertonii, hipotonii, drżenia, senności, zaburzeń oddechowych lub zaburzenia karmienia. Z tego względu noworodki należy uważnie monitorować.

Laktacja

Opublikowano doniesienia o przenikaniu kwetiapiny do mleka kobiecego; jednak jego stopień nie był jednoznaczny. Kobiетom karmiącym piersią należy zatem doradzić, aby unikały karmienia piersią podczas stosowania kwetiapiny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na główny wpływ kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy, może ona zakłócać czynności wymagające czujności. Dlatego pacjentom należy doradzić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali urządzeń mechanicznych, dopóki nie zostanie poznana indywidualna wrażliwość na lek.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi kwetiapiny są: senność, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niewielkie osłabienie, zaparcia, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne i niestrawność.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, ze stosowaniem kwetiapiny było powiązane zwiększenie masy ciała, omdlenie, złośliwy zespół neuroleptyczny, leukopenia, neutropenia i obrzęki obwodowe.

Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem kwetiapiną przedstawiono w poniższej tabeli zgodnie z układem zalecanym przez Radę Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych (CIOMS III Working Group; 1995).

Częstości występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem kwetiapiny zostały podane zgodnie z zaleceniami Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group 1995).

Objawy niepożądane podzielono według następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

<i>Bardzo często</i>	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny ²³
<i>Często:</i>	Leukopenia ²⁷ , zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zwiększenie liczby granulocytów kwasochłonnych ²⁸
<i>Niezbyt często:</i>	Małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi ¹⁴
<i>Rzadko:</i>	Agranulocytoza ²⁹
<i>Nieznana:</i>	Neutropenia ¹

Zaburzenia układu immunologicznego

<i>Niezbyt często:</i>	Nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skórne)
<i>Bardzo rzadko:</i>	Reakcja anafilaktyczna ⁶

Zaburzenia endokrynologiczne

<i>Często:</i>	Hiperprolaktynemia ¹⁶ , zmniejszenie całkowitego stężenia T_4 ²⁵ , zmniejszenie stężenia wolnej T_4 ²⁵ , zmniejszenie całkowitego stężenia T_3 ²⁵ , zwiększenie stężenia TSH ²⁵
<i>Niezbyt często:</i>	Zmniejszenie stężenia wolnej T_3 ²⁵ , niedoczynność tarczycy ²²
<i>Bardzo rzadko:</i>	Zespół niewłaściwego wydzielania wazopresyny

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

<i>Bardzo często:</i>	Zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy ^{11,31} Zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (przede wszystkim cholesterolu LDL) ^{12,31} Zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL ^{18,31} , zwiększenie masy ciała ^{9,31}
<i>Często:</i>	Zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia glukozy we krwi do poziomu hiperglikemicznego ^{7,31}

<i>Niezbyt często:</i>	Hiponatremia ²⁰ , cukrzyca ^{1,5,6}
<i>Rzadko:</i>	Zespół metaboliczny ³⁰
Zaburzenia psychiczne	
<i>Często:</i>	Przykre sny i koszmary senne Myśli i zachowania samobójcze ²¹
<i>Rzadko:</i>	Somnambulizm i pokrewne reakcje, takie jak mówienie przez sen i zaburzenie odżywiania związane ze snem
Zaburzenia układu nerwowego	
<i>Bardzo często:</i>	Zawroty głowy ^{4,17} , senność ^{2,17} , bóle głowy
<i>Często:</i>	Omdlenia ^{4,17} , objawy pozapiramidowe ^{1,22} , dyzartria
<i>Niezbyt często:</i>	Napady padaczkowe ¹ , zespół niespokojnych nóg, późne dyskinezy ^{1,6}
Zaburzenia serca	
<i>Często:</i>	Częstoskurcz ⁴ , kołatania serca ²⁴
<i>Niezbyt często:</i>	Wydłużenie odstępu QT ^{1,13,19}
Zaburzenia oka	
<i>Często:</i>	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia naczyń	
<i>Często:</i>	Hipotonia ortostatyczna ^{4,17}
<i>Rzadko:</i>	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa ¹
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Często:</i>	Nieżyt nosa, duszność ²⁴
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Bardzo często:</i>	Suchość w jamie ustnej
<i>Często:</i>	Zaparcia, niestrawność, wymioty ²⁶
<i>Niezbyt często:</i>	Dysfagia ⁸
<i>Rzadko:</i>	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
<i>Często:</i>	Zwiększenie aktywności transaminaz w surowicy (AlAT, AspAT) ³ , zwiększenie aktywności gamma-GT ³
<i>Rzadko:</i>	Żółtaczka ⁶ , zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Bardzo rzadko:</i>	Obrzęk naczynioruchowy ⁶ , zespół Stevensa-Johnsona ⁶
<i>Nieznana:</i>	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
<i>Bardzo rzadko:</i>	Rabdomioliza
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
<i>Niezbyt często:</i>	Zaburzenia sprawności seksualnej
<i>Rzadko:</i>	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia miesiączkowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Bardzo często:</i>	Objawy odstawienne ^{1,10}
<i>Często:</i>	Łagodne osłabienie, obrzęki obwodowe, drażliwość, gorączka
<i>Rzadko:</i>	Złośliwy zespół neuroleptyczny ¹ , hipotermia
Badania diagnostyczne	
<i>Rzadko:</i>	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyniny we krwi ¹⁵

¹ Patrz punkt 4.4.

² Senność może wystąpić zwykle podczas pierwszych dwóch tygodni od rozpoczęcia zażywania leku i zazwyczaj ustępuje w trakcie dalszego leczenia kwetiapiną.

³ Obserwowano bezobjawowe zwiększenie (z prawidłowego poziomu do > 3×GGN w jakimkolwiek momencie) aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) lub gamma-GT w surowicy u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Zwiększenie to zwykle ustępowało w trakcie dalszego leczenia kwetiapiną.

⁴ Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne blokujące receptory α_1 -adrenergiczne, kwetiapina może często powodować hipotonię ortostatyczną związaną z zawrotami głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów z

omdleniem, szczególnie podczas początkowego okresu stopniowego zwiększania dawki leku (patrz punkt 4.4).

W bardzo rzadkich przypadkach dochodziło do nasilenia objawów stwierdzonej wcześniej cukrzycy.

Dane dotyczące częstości tych działań niepożądanych pochodzą z zastosowania klinicznego kwetiapiny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

Stężenie glukozy we krwi na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) lub stężenie glukozy we krwi nie na czczo ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) przynajmniej w jednym badaniu.

Zwiększenie częstości występowania dysfagii po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.

Na podstawie zwiększenia masy ciała o $>7\%$ w porównaniu z wartością wyjściową. Występuje przede wszystkim w pierwszych tygodniach leczenia.

Następujące objawy odstawienne obserwowano najczęściej w ostrych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z użyciem kwetiapiny w monoterapii, w których oceniano objawy przerwania leczenia: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość ich występowania zmniejszała się znacząco po tygodniu od zaprzestania leczenia.

Stężenie triglicerydów ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacjenci w wieku ≥ 18 lat) lub ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacjenci w wieku <18 lat) przynajmniej w jednym badaniu.

Cholesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacjenci w wieku ≥ 18 lat) lub ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pacjenci w wieku <18 lat) przynajmniej w jednym badaniu. Bardzo często obserwowano wzrost stężenia cholesterolu LDL o ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l). Średnia zmiana wśród pacjentów, u których obserwowano ten wzrost, wynosiła 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).

Patrz tekst poniżej.

Liczba płytek krwi $\leq 100 \times 10^9/l$ przynajmniej w jednym badaniu.

Na podstawie doniesień o zdarzeniach niepożądanych z badań klinicznych dotyczących zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej niezwiązanego z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.

Stężenie prolaktyny (pacjenci w wieku >18 lat): >20 $\mu\text{g/l}$ ($>869,56$ pmol/l) u mężczyzn; >30 $\mu\text{g/l}$ ($>1304,34$ pmol/l) u kobiet, w dowolnym momencie.

Mogą prowadzić do upadków.

Cholesterol HDL: <40 mg/dl (1,025 mmol/l) u mężczyzn; <50 mg/dl (1,282 mmol/l) u kobiet, w dowolnym momencie.

Częstość występowania u pacjentów z przesunięciem odstępu QTc z <450 ms do ≥ 450 ms, ze zwiększeniem o ≥ 30 ms. W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny średnia zmiana oraz częstość występowania przesunięcia do poziomu istotnego klinicznie są podobne w grupach kwetiapiny i placebo.

Zmiana z >132 mmol/l na ≤ 132 mmol/l przynajmniej w jednym badaniu.

Opisywano przypadki myśli i zachowań samobójczych w trakcie leczenia kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu lub wkrótce po przerwaniu leczenia (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Patrz punkt 5.1

Spadek stężenia hemoglobiny do ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) u mężczyzn, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) u kobiet przynajmniej w jednym badaniu wystąpił u 11% pacjentów otrzymujących kwetiapinę, co dotyczy wszystkich badań, w tym otwartych faz przedłużenia badań. U tych pacjentów średni maksymalny spadek stężenia hemoglobiny w dowolnym momencie wynosił -1,50 g/dl.

Te objawy były często zgłaszane przez osoby z częstoskurczem serca, zawrotami głowy, hipotonią ortostatyczną i (lub) podstawową chorobą serca/układu oddechowego.

Na podstawie zmian z prawidłowych wartości wyjściowych na wartości o potencjalnym znaczeniu klinicznym w dowolnym momencie po punkcie wyjściowym, we wszystkich badaniach. Zmiany całkowitego stężenia T_4 , stężenia wolnej T_4 , całkowitego stężenia T_3 i stężenia wolnej T_3 definiuje się jako $<0,8 \times \text{DGN}$ (pmol/l) i zmiana stężenia TSH o >5 mIU/l w dowolnym momencie.

Na podstawie zwiększonej częstości wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Na podstawie zmian z prawidłowych wartości wyjściowych na wartości o potencjalnym znaczeniu klinicznym w dowolnym momencie po punkcie wyjściowym we wszystkich badaniach. Zmiany liczby krwinek białych definiuje się jako $\leq 3 \times 10^9$ komórek/l w dowolnym momencie.

Na podstawie zmian z prawidłowych wartości wyjściowych na wartości o potencjalnym znaczeniu klinicznym w dowolnym momencie po punkcie wyjściowym we wszystkich badaniach. Zmiany liczby granulocytów kwasochłonnych definiuje się jako $>1 \times 10^9$ komórek/l w dowolnym momencie.

Zmiana liczby granulocytów obojętnochłonnych z $\geq 1,5 \times 10^9/l$ wyjściowo na $<0,5 \times 10^9/l$ w dowolnym momencie w trakcie leczenia.

- ³⁰ Na podstawie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych w postaci zespołu metabolicznego, z wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny.
- ³¹ U niektórych pacjentów w badaniach klinicznych obserwowano pogorszenie więcej niż jednego z następujących czynników metabolicznych: masa ciała, glikemia i lipidy we krwi (patrz punkt 4.4).

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

Dzieci i młodzież (w wieku od 10 do 17 lat)

U dzieci i młodzieży należy rozważyć występowanie tych samych działań niepożądanych, jak te opisane powyżej w odniesieniu do dorosłych. W poniższej tabeli zestawiono działania niepożądane występujące z większą częstością u dzieci i młodzieży (10-17 lat) niż w populacji dorosłych, lub działania niepożądane, które nie były wcześniej identyfikowane w populacji osób dorosłych.

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10.000$).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: Zwiększenie łaknienia

Badania diagnostyczne

Bardzo często: Zwiększenie stężenia prolaktyny¹, zwiększenie ciśnienia tętniczego²

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Objawy pozapiramidowe³

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Drażliwość⁴

¹ Stężenia prolaktyny (pacjenci w wieku < 18 lat): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) u mężczyzn; > 26 $\mu\text{g/l}$ ($> 1130,428$ pmol/l) u kobiet w dowolnym momencie. Zwiększenie stężenia prolaktyny o > 100 $\mu\text{g/l}$ stwierdzano u mniej niż 1% pacjentów.

² Na podstawie wzrostów powyżej wartości progowych istotnych klinicznie (zaadaptowane kryteria National Institutes of Health) lub wzrostów ciśnienia skurczowego o > 20 mmHg lub ciśnienia rozkurczowego o > 10 mmHg w dowolnym momencie, w dwóch ostrych (trwających 3-6 tygodni) badaniach kontrolowanych placebo u dzieci i młodzieży.

³ Patrz punkt 5.1.

⁴ Uwaga: Częstość występowania odpowiada obserwowanej u dorosłych, natomiast drażliwość może się wiązać z odmiennymi skutkami klinicznymi u dzieci i młodzieży w porównaniu z dorosłymi.

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono przypadki zgonu po ostrym przedawkowaniu kwetiapiny w dawce 13,6 g w badaniu klinicznym, jak również po dopuszczeniu produktu do obrotu, po przyjęciu dawki 6 g samej tylko kwetiapiny. Zgłoszono jednak także przypadek przeżycia po przedawkowaniu kwetiapiny w dawce 30 g. Po dopuszczeniu produktu do obrotu otrzymano zgłoszenia zgonu lub śpiączki po przedawkowaniu samej kwetiapiny. Dodatkowo po przedawkowaniu kwetiapiny w monoterapii obserwowano następujące zdarzenia: wydłużenie odstępu QT, napady padaczkowe, stan padaczkowy, rabdomioliza, depresja oddechowa, zatrzymanie moczu, splątanie, majaczenie i (lub) pobudzenie.

Pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie są narażeni na bardziej nasilone objawy w razie przedawkowania (patrz punkt 4.4: *Choroby układu sercowo-naczyniowego*).

Na ogół objawy przedmiotowe i podmiotowe są takie same, jak nasilone, znane działania farmakologiczne substancji czynnej, czyli senność i uspokojenie, częstoskurcz i niedociśnienie.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje specyficzna odtrutka dla kwetiapiny. W razie ciężkiego zatrucia należy uwzględnić możliwość zażycia 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. 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 aktywowanego.

W przypadkach przedawkowania kwetiapiny oporne na terapię niedociśnienie należy leczyć właściwymi metodami, takimi jak podanie płynów dożylnych i (lub) leków sympatykomimetycznych. Należy unikać adrenaliny i dopaminy, ponieważ stymulacja receptorów beta może spowodować pogorszenie niedociśnienia u pacjenta z blokadą receptorów alfa indukowaną przez kwetiapinę. Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską aż do powrotu do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpsychotyczne; pochodne diazepiny, oksazepiny, tiazepiny i oksepiny.

Kod ATC: N05A H04.

Mechanizm działania

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej aktywny metabolit norkwetiapina działają na wiele receptorów neuroprzekaźników. Kwetiapina i norkwetiapina mają powinowactwo do receptorów serotoninowych (5HT₂) w mózgu oraz receptorów dopaminowych (D₁ i D₂). Uważa się, że za przeciwpsychotyczne działanie kliniczne i małą częstość pozapiramidowych działań niepożądanych kwetiapiny, w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi, odpowiada bardziej wybiórcze działanie na receptory 5HT₂ i średnie na receptory D. Dodatkowo norkwetiapina ma duże powinowactwo do czynnika transportującego norepinefrynę (NET). Kwetiapina i norkwetiapina mają powinowactwo do receptorów histaminowych i α_1 -adrenergicznych oraz mniejsze powinowactwo do receptorów α_2 -adrenergicznych i serotoninowych 5HT_{1A}. Powinowactwo kwetiapiny do muskarynowych receptorów cholinergicznych lub receptorów benzodiazepinowych jest nieznaczące.

Działanie farmakodynamiczne

Kwetiapina wykazuje aktywność w testach aktywności przeciwpsychotycznej, takich jak test odruchu unikania. Kwetiapina hamuje także działanie agonistów dopaminy, co można zbadać testami behawioralnymi lub elektrofizjologicznymi. Zwiększenie stężenia metabolitów dopaminy jest neurochemicznym wskaźnikiem blokady receptorów D₂.

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 D₂. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie katalепtyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D₂. 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 małej grupy Cebus uciążliwych na działanie neuroleptyków podawaniem haloperydolu (patrz punkt 4.8).

Nie wiadomo, w jakim stopniu działanie farmakologiczne kwetiapiny zależy od N-dealkilowanego metabolitu.

Skuteczność kliniczna

Wyniki trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią, z zastosowaniem różnych dawek kwetiapiny, nie wykazały różnicy między kwetiapiną a placebo pod względem częstości wywoływania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków antycholinergiczych. Badanie kliniczne kontrolowane placebo oceniające zastosowanie stałych dawek kwetiapiny w zakresie od 75 do 750 mg na dobę nie wykazało zwiększenia częstości objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków antycholinergiczych.

Wyniki czterech kontrolowanych badań klinicznych, w których oceniano dawki kwetiapiny do 800 mg w leczeniu objawów maniakalnych w przebiegu choroby dwubiegunowej, przy czym w dwóch badaniach stosowano kwetiapinę w monoterapii, a w dwóch w terapii skojarzonej z solami litu lub walproinianem sodu, nie wykazały różnic między grupami leczonymi kwetiapiną i placebo pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków antycholinergiczych.

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo u pacjentów z psychozą starczą częstość występowania działań niepożądanych ze strony układu naczyniowego mózgu liczona na 100 pacjentolat nie była większa w grupie pacjentów leczonych kwetiapiną niż w grupie otrzymującej placebo.

W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano kwetiapinę w monoterapii w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych, wykazała ona lepszą skuteczność niż placebo w zmniejszaniu objawów maniakalnych w trzecim i dwunastym tygodniu leczenia. Brak wyników badań długookresowych wskazujących na skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu nawrotom epizodów manii lub depresji. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny z kwasem walproinowym lub solami litu w leczeniu ostrych, umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych są ograniczone, jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez pacjentów. W trzecim tygodniu stosowania tego typu leczenia występował efekt sumowania się działania leków. Inne badanie kliniczne nie wykazało sumowania działania leków w szóstym tygodniu leczenia.

Uśredniona dawka kwetiapiny w ostatnim tygodniu leczenia u pacjentów dobrze odpowiadających na leczenie wynosiła 600 mg na dobę, a u 85% pacjentów była w zakresie 400 do 800 mg/dobę.

W czterech badaniach klinicznych trwających 8 tygodni u pacjentów z objawami depresji o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, w przebiegu choroby dwubiegunowej typu I i II, leczenie kwetiapiną w dawce 300 mg i 600 mg, było znamienne lepsze niż stosowanie placebo odnośnie wartości wyniku: średniej poprawy według skali MADRS i odpowiedzi zdefiniowanej jako przynajmniej 50% poprawy całkowitego wyniku według skali MADRS w porównaniu do wartości uzyskanych na początku badania. Nie stwierdzono różnicy w wielkości odpowiedzi pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących kwetiapinę w dawce 300 mg i 600 mg.

W przedłużonej obserwacji w dwóch z powyższych badań wykazano, że długotrwałe leczenie kwetiapiną w dawce 300 mg i 600 mg, w porównaniu do placebo, było skuteczne w odniesieniu do objawów depresji, ale nie w odniesieniu do objawów maniakalnych.

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przeciwdziałania nawrotom zmienionego nastroju stosowano kwetiapinę w połączeniu z lekami stabilizującymi nastrój (normotymikami). U pacjentów z nastrojem maniakalnym, depresyjnym lub mieszanym, połączenie kwetiapiny i normotymiku wykazało większą skuteczność w porównaniu ze stosowaniem samego normotymiku pod względem wydłużenia czasu do nawrotu zmienionego nastroju (maniakalnego, depresyjnego lub mieszanego). Kwetiapinę podawano w dawce od 400 mg do 800 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych w leczeniu skojarzonym z solami litu lub kwasem walproinowym.

W długotrwałym (trwającym do 2 lat) badaniu klinicznym oceniającym zapobieganie nawrotom u pacjentów z epizodami manii, depresji lub objawami mieszanymi w przebiegu choroby dwubiegunowej I typu, kwetiapina była bardziej skuteczna niż placebo, jeśli chodzi o wydłużenie czasu do wystąpienia epizodu zaburzenia nastroju, niezależnie od jego rodzaju. W grupie stosującej

kwetiapinę stwierdzono 91 osób (22,5%) z przypadkami zaburzeń nastroju, w grupie placebo 208 osób (51,5%) i 95 osób (26,1%) w grupie stosującej produkty litu. U pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie kwetiapiną, porównanie ciągłego leczenia kwetiapiną z wynikami leczenia po zmianie na preparaty litu nie wykazało wydłużenia czasu do nawrotu zmienionego nastroju.

W badaniach klinicznych wykazano, że kwetiapina jest skuteczna w leczeniu schizofrenii i manii, gdy jest podawana dwa razy na dobę, chociaż okres półtrwania kwetiapiny wynosi około 7 godzin. Popierają to także dane z badań z użyciem emisyjnej tomografii komputerowej (PET), które wykazały obecność połączeń z receptorami 5HT₂ i D₂ do 12 godzin po podaniu kwetiapiny. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa dawek większych niż 800 mg/dobę.

Długookresowa skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu schizofrenii nie została sprawdzona w zaślepionych badaniach klinicznych. W badaniach otwartych, u pacjentów ze schizofrenią, kwetiapina była skuteczna w utrzymaniu poprawy klinicznej podczas przedłużonego stosowania u pacjentów, u których uzyskano poprawę kliniczną po rozpoczęciu leczenia, co sugeruje skuteczność leczenia długotrwałego.

W 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 liczby krwinek obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 1,72% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę i 0,73% u pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z kontrolą innego leku, u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$) częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochłonnych $< 0,5 \times 10^9/l$ wynosiła 0,21% u pacjentów leczonych kwetiapiną i 0% u pacjentów otrzymujących placebo, natomiast częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby neutrofilów między $\geq 0,5$ i $< 1,0 \times 10^9/l$ wynosiła 0,75% u pacjentów leczonych kwetiapiną i 0,11% u pacjentów otrzymujących placebo.

Dzieci i młodzież (od 10 do 17 lat)

W 3-tygodniowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo dotyczącym leczenia manii (n=284 pacjentów z USA w wieku od 10 do 17 lat), badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny. U około 45% pacjentów rozpoznano również ADHD. Przeprowadzono również 6-tygodniowe kontrolowane placebo badanie dotyczące leczenia schizofrenii (n=222 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat). Z obu badań wykluczono pacjentów z rozpoznaniem braku reakcji na kwetiapinę. Leczenie kwetiapiną rozpoczynano od dawki 50 mg na dobę i od 2. dnia zwiększano dawkę do 100 mg na dobę. Dawkę stopniowo zwiększano do docelowej (mania 400–600 mg na dobę, schizofrenia 400–800 mg na dobę) dodając 100 mg na dobę w 2 lub 3 dawkach.

W badaniach dotyczących manii różnica w średniej zmianie LS (*metoda najmniejszych kwadratów*) w skali YMRS w punktacji ogólnej (*Young Mania Rating Scale*) (aktywne leczenie minus placebo) w porównaniu do wartości wyjściowych wyniosła -5,21 w grupie leczonych kwetiapiną w dawce 400 mg/dobę i -6,56 po dawce 600 mg/dobę. Wskaźnik odpowiedzi (poprawa w skali YMRS $\geq 50\%$) wyniósł 64% w grupie leczonej kwetiapiną w dawce 400 mg/dobę, 58% w grupie, gdzie podawana była dawka 600 mg/dobę i 37% w grupie stosującej placebo.

W badaniu dotyczącym schizofrenii różnica w średniej zmianie LS w skali PANSS w punktacji ogólnej (aktywne leczenie minus placebo) wyniosła -8,16 w grupie leczonej kwetiapiną w dawce 400 mg/dobę i -9,29 w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 800 mg/dobę. Nie wykazano przewagi ani w grupie leczonej dawką 400 mg/dobę, ani 800 mg/dobę w porównaniu z placebo pod względem odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie (odpowiedź zdefiniowana jako $\geq 30\%$ redukcja w porównaniu z wartościami wyjściowymi w skali PANSS w punktacji ogólnej). Zarówno w przypadku badań dotyczących manii, jak i schizofrenii, stosowanie wyższych dawek związane było z niższym liczbowo wskaźnikiem odpowiedzi.

Nie są dostępne dane dotyczące postępowania w celu zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

Dodatkowe dane uzyskano z 26-tygodniowego otwartego badania będącego kontynuacją badania klinicznego (n=380 pacjentów) przy zastosowaniu kwetiapiny w 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 punkt 4.4 i 4.8).

Objawy pozapiramidowe w populacji dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat)

W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym nad zastosowaniem produktu w monoterapii u pacjentów w wieku od 13 do 17 lat ze schizofrenią, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 12,9% dla kwetiapiny i 5,3% dla placebo, chociaż częstość poszczególnych objawów (np. akatyzyja, drżenia, zespół pozapiramidowy, hipokinezyja, niepokój, nadreaktywność ruchowa, sztywność mięśni, dyskinezy) nie przekraczała 4,1% w żadnej z badanych grup. W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym nad zastosowaniem produktu w monoterapii u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) z manią w przebiegu choroby dwubiegunowej, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 3,6% dla kwetiapiny i 1,1% dla placebo. W długotrwałym, otwartym badaniu nad zastosowaniem kwetiapiny w przebiegu schizofrenii i choroby dwubiegunowej łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych (EPS) wymagających interwencji medycznej wynosiła 10%.

Zwiększenie masy ciała u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat)

W krótkotrwałych badaniach klinicznych u pacjentów pediatrycznych (od 10 do 17 lat) 17% pacjentów leczonych kwetiapiną i 2,5% placebo zwiększyło masę ciała $\geq 7\%$ ich wagi. W celu uwzględnienia prawidłowego wzrostu 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.

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym nad zastosowaniem produktu w monoterapii u pacjentów pediatrycznych ze schizofrenią łączna częstość przypadków związanych z samobójstwem wynosiła 1,4% (2/147) dla kwetiapiny i 1,3% (1/75) dla placebo u pacjentów poniżej 18. roku życia. W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym nad zastosowaniem produktu w monoterapii u pacjentów pediatrycznych z chorobą dwubiegunową łączna częstość przypadków związanych z samobójstwem wynosiła 1% (2/193) dla kwetiapiny i 0% (0/90) dla placebo u pacjentów poniżej 18. roku życia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana i metabolizowana w dużym stopniu. Przyjmowanie z pokarmem nie ma znaczącego wpływu na biodostępność kwetiapiny. Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza. Maksymalne stężenie molowe norkwetiapiny w stanie stacjonarnym wynosi 35% wartości uzyskiwanej dla kwetiapiny. Okres półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i norkwetiapiny wynosi odpowiednio około 7 i 12 godzin.

Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa i zależna od dawki. Farmakokinetyka kwetiapiny nie różni się u mężczyzn i kobiet.

Średni klirens kwetiapiny u osób w podeszłym wieku jest mniejszy o 30 do 50% w porównaniu z osobami dorosłymi w wieku od 18 do 65 lat.

Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m²), jednak poszczególne wartości klirensu mieściły się w prawidłowym zakresie. Mniej niż 5% niezmienionej kwetiapiny i jej czynnego metabolitu, norkwetiapiny, jest wydalane z moczem.

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny, w postaci niezmienionej wydalone jest z moczem i kałem mniej niż 5% podanej substancji. Około 73% radioaktywności wydalone jest w moczu a 21% w kale. Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów z niewydolnością wątroby (stabilna marskość poalkoholowa). Ponieważ kwetiapina jest głównie metabolizowana w wątrobie, u osób z zaburzeniami czynności wątroby stężenie w osoczu może być zwiększone. W tej grupie pacjentów może być konieczna zmiana dawki (patrz punkt 4.2).

Badania *in vitro* wykazały, że głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest izoenzym CYP 3A4. Norkwetiapina powstaje i jest metabolizowana głównie przez CYP3A4.

Ustalono, że kwetiapina i kilka jej metabolitów są słabymi inhibitorami aktywności ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Zahamowanie cytochromu CYP 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.

Dzieci i młodzież (od 10 do 17 lat)

Poddano analizie dane z badań farmakokinetycznych przeprowadzonych z udziałem 9 dzieci w wieku 10-12 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 62% i 49 % u dzieci (10-12 lat) oraz odpowiednio 28% i 14% u młodzieży (13-17 lat) w porównaniu z pacjentami dorosłymi.

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 ilości białych i czerwonych krwinek, u psów zmętnienie rogówki i zaćmę. Dane te należy wziąć pod uwagę rozważając korzyści i ryzyko leczenia dla pacjenta.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Powidon K30

Celuloza mikrokrystaliczna

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ C)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Pinexet 25 mg

Opadry II Pink 33G34413, w której skład wchodzi: hypromeloza (6 cP – E464), tytanu dwutlenek (E171), laktoza jednowodna, makrogol 3350, triacetyna, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172).

Pinexet 100 mg

Opadry II Yellow 33G32578, w której skład wchodzi: hypromeloza (6 cP – E464), tytanu dwutlenek (E171), laktoza jednowodna, makrogol 3350, triacetyna, żelaza tlenek żółty (E172).

Pinexet 150 mg

Opadry II Yellow 33G32605, w której skład wchodzi: hypromeloza (6 cP – E464), tytanu dwutlenek (E171), laktoza jednowodna, makrogol 3350, triacetyna, żelaza tlenek żółty (E172).

Pinexet 200 mg i 300 mg

Opadry II White 33G28523, w której skład wchodzi: hypromeloza (6 cP – E464), tytanu dwutlenek (E171), laktoza jednowodna, makrogol 3350, triacetyna.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium w tekturowym pudełku. 10 tabletek w każdym blisterze.

Opakowanie zawierające 30 tabletek powlekanych po 25 mg.

Opakowanie zawierające 60 lub 90 tabletek powlekanych po 100 mg.

Opakowanie zawierające 60 lub 90 tabletek powlekanych po 150 mg.

Opakowanie zawierające 60 lub 90 tabletek powlekanych po 200 mg.

Opakowanie zawierające 60 lub 90 tabletek powlekanych po 300 mg.

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

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

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

Pinexet 25 mg: Pozwolenie nr 16892
Pinexet 100 mg: Pozwolenie nr 16893
Pinexet 150 mg: Pozwolenie nr 16894
Pinexet 200 mg: Pozwolenie nr 16895
Pinexet 300 mg: Pozwolenie nr 16896

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

2010.06.09

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