

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pinexet 25 mg, tabletki powlekane
Pinexet 100 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, 200 mg lub 300 mg kwetiapiny (*Quetiapinum*) w postaci fumaranu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

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 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, różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe.

Pinexet 100 mg: tabletki powlekane, żółte, 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 równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pinexet jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu schizofrenii,
- w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, w tym:
 - epizodów maniakalnych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych,
 - epizodów depresyjnych ciężkich w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych,
 - zapobiegania nawrotom epizodów maniakalnych lub epizodów depresji u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dla każdego ze wskazań schemat dawkowania produktu jest inny. Należy dopilnować, aby pacjent otrzymał dokładne informacje dotyczące dawkowania odpowiedniego dla 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 ciężkich epizodów maniakalnych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

W leczeniu epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych 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 ciężkich związanych z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi

Pinexet powinien być stosowany raz dziennie, przed snem. Przez pierwsze cztery dni leczenia dobowe dawki wynoszą odpowiednio: 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.) i 300 mg (dzień 4.). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie obserwowano dodatkowych korzyści związanych ze zwiększeniem dawki dobowej do 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 zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. 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 zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych

Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie produktem Pinexet w ostrym leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, powinni kontynuować przyjmowanie produktu Pinexet w tej samej dawce, w celu zapobiegania nawrotom epizodów maniakalnych, maniakalno-depresyjnych lub depresyjnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Dawka produktu Pinexet 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, Pinexet należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie terapii. Konieczne może być wolniejsze zwiększanie dawki produktu i stosowanie mniejszej dawki dobowej niż u młodszych pacjentów, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie. Średni klirens osoczowy kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku był zmniejszony o 30% do 50% w porównaniu do wartości u młodszych pacjentów.

Nie badano bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania u pacjentów powyżej 65 lat z epizodami depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Pinexet nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat ze względu na brak danych uzasadniających stosowanie w tej grupie wiekowej. Dostępne dane z badań klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem kwetiapiny 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 kwetiapinę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie stosowania. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpoczynać od dawki dobowej wynoszącej 25 mg. Dawkę można zwiększać codziennie o 25 mg do 50 mg aż do osiągnięcia dawki skutecznej, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

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 wirusa HIV, leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon (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, należy rozważyć profil bezpieczeństwa produktu w odniesieniu do konkretnego rozpoznania u danego pacjenta oraz stosowanej u pacjenta dawki.

Dzieci i młodzież

Nie jest wskazane stosowanie 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 zastosowaniem kwetiapiny wykazały, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa określonego u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane u dzieci i młodzieży występowały częściej (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). Dodatkowo wystąpiło jedno działanie niepożądane, które nie było obserwowane wcześniej w toku badań u dorosłych (zwiększenie ciśnienia tętniczego). U dzieci i młodzieży obserwowano również zmiany czynności gruczołu tarczowego.

Ponadto długoterminowy wpływ leczenia kwetiapiną na bezpieczeństwo, w tym na wzrost i dojrzewanie 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 (EPS) w porównaniu z grupą placebo u pacjentów leczonych z powodu schizofrenii, a także z powodu zaburzeń maniakalnych oraz depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (patrz punkt 4.8).

Samobójstwa i (lub) myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstw (zdarzeń związanych z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej klinicznie remisji. W związku z tym, że poprawa może wystąpić dopiero 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 epizody depresyjne ciężkie. Z tego względu podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy stosować 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 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.

Leczeniu farmakologicznemu, zwłaszcza we wczesnej fazie terapii oraz po zmianie dawki, powinien towarzyszyć ścisły nadzór i monitorowanie pacjentów, szczególnie tych bardziej zagrożonych. Należy zadbać o to, by pacjenci (a także osoby sprawujące nad nimi opiekę) zdawali sobie sprawę z potrzeby uważnego śledzenia zmian stanu zdrowia - jakiegokolwiek pogorszenia stanu klinicznego, wystąpienia zachowań lub myśli samobójczych oraz niezwykłych zmian w zachowaniu, a także natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w przypadku ich wystąpienia.

W krótszych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów z ciężką depresją w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych 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%).

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, należy ocenić parametry metaboliczne pacjentów podczas rozpoczynania leczenia, a w jego trakcie regularnie wykonywać badania kontrolne pod kątem ewentualnych zmian tych parametrów. W razie ich pogorszenia 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, w porównaniu z placebo, częstość objawów pozapiramidowych (ang. *Extrapyrimalidal Syndrome*, EPS), u pacjentów dorosłych leczonych z powodu epizodów depresyjnych ciężkich w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (patrz punkty 4.8 i 5.1).

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

Dyskinezy późne

W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych dyskinez późnych należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu lub przerwanie leczenia kwetiapią. Objawy dyskinez późnych mogą się pogłębić lub nawet 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 zaburzeń afektywnych dwubiegunowych objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych 3 dni leczenia i miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt przez pierwsze 2 tygodnie od wystąpienia senności lub do czasu poprawy; może być też 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 urazów związanych z upadkami, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Z tego względu pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności do czasu poznania efektów działania tego produktu.

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. Jeśli wystąpi niedociśnienie ortostatyczne, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wolniejsze jej zwiększanie, szczególnie u pacjentów ze współistniejącą 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, płęć 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 padaczką 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 świadomości, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W razie ich wystąpienia należy przerwać leczenie kwetiapiną i zastosować odpowiednie leczenie.

Zespół serotoninowy

Jednoczesne podawanie produktu Pinexet i innych leków serotoninergicznych, takich jak inhibitory MAO, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (SNRI) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą powodować zespół serotoninowy, będący stanem mogącym zagrażać życiu (patrz punkt 4.5). Jeśli leczenie w skojarzeniu z innymi lekami serotoninergicznym jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważne obserwowanie pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i podczas zwiększania dawki. Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu leczniczego, w zależności od nasilenia objawów.

Ciężka neutropenia i agranulocytoza

W badaniach klinicznych kwetiapiny zgłaszano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Brak dowodów na zależność zjawiska od dawki. W praktyce klinicznej w okresie rejestracyjnym w niektórych przypadkach nastąpił zgon. 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 oznak i objawów infekcji i kontrolować liczbę neutrofilów (aż do czasu, gdy ich liczba zwiększy się do ponad $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

U pacjentów z zakażeniem lub gorączką, szczególnie gdy brak oczywistych czynników predysponujących, należy wziąć pod uwagę neutropenię i zastosować odpowiednie postępowanie, zależne od stanu klinicznego pacjenta.

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

Działanie przeciwocholinergiczne (muskarynowe)

Norkwetiapina, aktywny metabolit kwetiapiny, wykazuje umiarkowane do dużego powinowactwo do różnych podtypów receptorów muskarynowych, co skutkuje wystąpieniem działań niepożądanych u pacjentów stosujących kwetiapinę w zalecanych dawkach, stosujących kwetiapinę z innymi lekami o działaniu przeciwocholinergicznym i w przypadku przedawkowania. Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących leki o działaniu przeciwocholinergicznym (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 wtedy, gdy w opinii lekarza korzyści wynikające z leczenia kwetiapiną przewyższają ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne, aby zmiany produktu indukującego enzymy wątrobowe dokonywać stopniowo i, jeśli jest to konieczne, zastąpić go lekiem nie indukującym enzymów wątrobowych (np. sodu walproinian).

Masa ciała

U pacjentów leczonych kwetiapiną zgłaszano występowanie zwiększenia masy ciała; u pacjentów należy kontrolować masę ciała i stosować postępowanie odpowiednie klinicznie, zgodnie ze stosowanymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Hiperglikemia

Hiperglikemia i (lub) rozwój lub zaostrzenie cukrzycy, sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką zgłaszano 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 kątem oznak i objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą lub

z czynnikami ryzyka cukrzycy powinni być regularnie monitorowani, czy nie doszło do pogorszenia kontroli glikemii. Należy prowadzić regularne pomiary masy ciała.

Lipidy

W badaniach klinicznych z kwetiapiną obserwowano zwiększenie stężenia triglicerydów, cholesterolu LDL oraz cholesterolu całkowitego, a także zmniejszenie stężenia frakcji HDL (patrz punkt 4.8).

W razie zmian stężenia lipidów należy postępować zgodnie z 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. W praktyce porejestracyjnej zgłaszano występowanie wydłużenia odstępu QT podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) oraz 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

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki kardiomiopatii i zapalenia mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8). U pacjentów, u których podejrzewa się kardiomiopatię lub zapalenie mięśnia sercowego należy rozważyć przerwanie leczenia kwetiapią.

Ostre objawy odstawienia

Po nagłym zaprzestaniu podawania kwetiapiny opisywano ostre objawy odstawienia, takie jak bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i rozdrażnienie. Dlatego zaleca się stopniowe odstawianie kwetiapiny przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Nadużywanie

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

Pacjenci w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu otępienia

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

W randomizowanych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, u pacjentów w przebiegu otępienia, 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.

Meta-analiza danych dotyczących atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu otępienia występuje większe ryzyko zgonu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Jednak w dwóch 10-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzonych w tej samej grupie pacjentów (n=710, średnia wieku 83 lata, grupa wiekowa 56-99 lat) w grupie leczonej kwetiapią śmiertelność wynosiła 5,5% i 3,2% w grupie otrzymującej placebo. Przyczyny zgonów pacjentów były różne, odpowiadały spodziewanym dla tej populacji.

Zaburzenia połykania

Podczas leczenia kwetiapią zgłaszano występowanie zaburzeń połykania (patrz punkt 4.8). Kwetiapina powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów zagrożonych wystąpieniem

zachłystowego zapalenia płuc.

Zaparcie stolca i niedrożność jelit

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

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żylną choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Pacjenci leczeni lekami przeciwpsychotycznymi często zgłaszają nabyte czynniki ryzyka ŻChZZ, dlatego wszystkie możliwe czynniki ryzyka ŻChZZ należy zidentyfikować przed i podczas leczenia kwetiapiną i podjąć odpowiednie kroki zapobiegawcze.

Zapalenie trzustki

Przypadki zapalenia trzustki zgłaszano w toku badań klinicznych oraz w porejestracyjnej praktyce klinicznej. Wśród doniesień z praktyki porejestracyjnej występowały czynniki ryzyka, choć nie we wszystkich przypadkach. U wielu pacjentów wykazano czynniki, o których wiadomo, że sprzyjają rozwojowi zapalenia trzustki, takie jak zwiększone stężenie triglicerydów (patrz punkt 4.4), kamica żółciowa oraz spożywanie alkoholu.

Dodatkowe informacje

Dane dotyczące stosowania jednocześnie kwetiapiny i kwasu walproinowego lub soli litu w ostrych epizodach manii o umiarkowanym i ciężkim nasileniu są ograniczone; jednakże terapia skojarzona była dobrze tolerowana (patrz punkty 4.8 i 5.1). Z danych wynika, że w 3. tygodniu występuje działanie addycyjne.

Laktoza

Produkt zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na oddziaływanie kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z innymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy oraz z alkoholem.

Kwetiapinę należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z produktami leczniczymi serotoninerгіcznymi, takimi jak inhibitory MAO, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, ze względu na zwiększone ryzyko zespołu serotoninowego, będącego stanem mogącym zagrażać życiu (patrz punkt 4.4).

Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących leki działające przeciwoholinerгіcznie (wpływające na receptory muskarynowe).

Głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest CYP 3A4. W badaniu dotyczącym interakcji, 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 silniejszy efekt. W wyniku tej interakcji stężenie kwetiapiny w osoczu może być mniejsze, co może wpływać na skuteczność terapii kwetiapiną.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (innego produktu 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 każdą zmianę stosowania produktu indukującego enzymy wątrobowe wprowadzać stopniowo, a jeśli zachodzi taka potrzeba, aby zastąpić go 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 (inhibitorem CYP 2D6) lub fluoksetyną (inhibitorem CYP 3A4 i CYP 2D6).

Parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się istotnie po jednoczesnym zastosowaniu z lekami przeciwpsychotycznymi, tj. rysperydonem lub haloperidolem. 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 maniakałnym, 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 przypadku 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 występowania leukopenii i neutropenii w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu z każdą z grup monoterapii.

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Pierwszy trymestr

Umiarkowana liczba opublikowanych danych dotyczących ciąży z ekspozycją na kwetiapinę (tj. od 300 do 1 000 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. Na podstawie wszystkich dostępnych danych nie można jednak wyciągnąć ostatecznego wniosku na ten temat. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne oddziaływanie na rozród (patrz punkt 5.3). Z tego względu kwetiapinę można stosować podczas ciąży, tylko jeżeli korzyści z jej stosowania przewyższają ryzyko narażenia 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

W oparciu o bardzo ograniczone, niespójne dane z opublikowanych doniesień dotyczących obecności kwetiapiny w mleku kobiecym, trudno oszacować wielkość wydalania kwetiapiny z mlekiem podczas jej stosowania w dawkach terapeutycznych. Ze względu na brak solidnych danych, decyzję o tym, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać terapię produktem Pinexet, należy podjąć uwzględniając korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia kwetiapiną.

Płodność

Oddziaływanie kwetiapiny na płodność u ludzi nie było badane. U szczurów obserwowano efekty związane ze zwiększonym stężeniem prolaktyny we krwi, lecz wyniki te trudno bezpośrednio odnieść do ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie 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 ani nie obsługiwali maszyn, dopóki nie jest znana indywidualna wrażliwość pacjenta na produkt i jego działania niepożądane.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia kwetiapiną ($\geq 10\%$) to: senność, zawroty głowy, ból głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, objawy odstawienia, zwiększenie stężenia triglicerydów 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 działań niepożądanych zdefiniowana jest następująco: **bardzo często** ($\geq 1/10$), **często** ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), **niezbyt często** ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), **rzadko** ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), **bardzo rzadko** ($< 10\,000$) oraz **nieznana** (częstość nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
---------------------------------	---------------	--------	----------------	--------	---------------	----------

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Zmniejszona zawartość hemoglobiny ²²	Leukopenia ^{1,28} , zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie liczby eozynofili ²⁸	Neutropenia ¹ , małopłytkowość, niedokrwistość zmniejszenie liczby płytek krwi ¹³	Agranulocyt oza ²⁶		
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			Nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skórne)		Reakcja anafilaktyczna ⁵	
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>		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		Nieadekwatne wydzielanie hormonu antydiuretycznego	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zwiększenie stężenia triglicydów w surowicy ^{10,30} , Zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (szczególnie frakcji LDL) ^{11,30} , zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL ^{17,30} , zwiększenie masy ciała ^{8,30}	Zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia glukozy we krwi do poziomu hiperglikemii ^{6,30}	Hiponatremia ¹⁹ , cukrzyca ^{1,5} , zaostrzenie istniejącej cukrzycy	Zespół metaboliczny ²⁹		
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Dziwaczne sny i koszmary senne, wyobrażenia samobójcze i zachowania samobójcze ²⁰		Somnambuli zm oraz pokrewne reakcje i zachowania, takie jak mówienie przez sen oraz		

				zaburzenia odżywiania związane ze snem		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Zawroty głowy ^{4,16} , senność ^{2,16} , ból głowy, objawy pozapiramidowe ^{1, 21}	Dyzartria	Padaczka (napady drgawkowe) ¹ , zespół niespokojnych nóg, dyskineza późna ^{1,5} , omdlenie ^{4,16}			
<i>Zaburzenia serca</i>		Częstoskurcz ⁴ , kołatanie serca ²³	Wydłużenie odstępu QT ^{1,12,18} , rzadkoskurcz ³²			Kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego
<i>Zaburzenia oka</i>		Niewyraźne widzenie				
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Niedociśnienie ortostatyczne ^{4, 16}		Żyłna choroba zakrzepowozatorowa ¹		
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		Duszność ²³	Zapalenie błony śluzowej nosa			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Suchość w jamie ustnej	Zaparcia, niestrawność, wymioty ²⁵	Zaburzenia połykania ⁷	Zapalenie trzustki ¹ , niedrożność jelit		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy ³ , zwiększenie stężenia gamma-GT w surowicy ³	Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AST) w surowicy ³	Żółtaczka ⁵ , zapalenie wątroby		

<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>					Obrzęk naczyniorucho- wy ⁵ , zespół Stevensa- Johnsona ⁵	Toksyczna rozpływna martwica naskórka, rumień wielopostaciowy, wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), zapalenie naczyń krwionośnych skóry
<i>Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej</i>					Rabdomioliza	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			Zatrzymanie moczu			
<i>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</i>						Noworodkowy zespół odstawienia ³¹
<i>Zaburzenia układu rozmnożczego i piersi</i>			Zaburzenie sprawności seksualnej	Priapizm, mlekokot, obrzęk piersi, zaburzenia cyklu miesiączkow ego		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Objawy odstawienia ¹ , ⁹	Łagodna astenia, obrzęk obwodowy, drażliwość, wysoka gorączka		Złośliwy zespół neuroleptycz ny ¹ , hipotermia		
<i>Badania diagnostyczne</i>				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 ($\geq 7,0$ mmol/l) lub stężenie glukozy we krwi nie na czczo ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) przynajmniej w jednym badaniu.
- 7 Zwiększenie częstości występowania utrudnień w połykaniu po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.
- 8 W oparciu o $>7\%$ zwiększenie masy ciała w porównaniu z wyjściową. Występuje zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia u dorosłych.
- 9 Najczęściej występującymi objawami odstawienia obserwowanymi w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, uczucie zawrotu głowy i drażliwość. Częstość ich występowania zmniejszała się znacząco po tygodniu od zaprzestania leczenia.
- 10 Stężenie triglicerydów >200 mg/ml ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacjenci <18 lat) przynajmniej w jednym badaniu.
- 11 Stężenie cholesterolu ≥ 240 mg/ml ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pacjenci <18 lat) przynajmniej w jednym badaniu. Zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o ≥ 30 mg/ml ($\geq 0,769$ mmol/l) obserwowano bardzo często. Średnia zmiana u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie, wyniosła 41,7 mg/ml ($\geq 1,07$ mmol/l). Patrz tekst poniżej.
- 12 Liczba płytek $\leq 100 \times 10^9/l$ 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 μ g/l ($>869,56$ mmol/l) mężczyźni; >30 μ g/l ($>1304,34$ mmol/l) kobiety w każdym wieku.
- 16 Mogą prowadzić do upadków.
- 17 Cholesterol frakcji HDL: <40 mg/ml (1,025 mmol/l) u mężczyzn; <50 mg/ml (1,282 mmol/l) u kobiet w dowolnym czasie.
- 18 Częstość występowania u pacjentów, u których stwierdzono odstęp QT 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 hemoglobiny 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 hemoglobiny 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 odchylenia 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 $<0,8 \times$ 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 $\geq 1,5 \times 10^9/l$ w warunkach wyjściowych do

<0,5 x 10⁹/l w dowolnym momencie podczas leczenia oraz na podstawie pacjentów z ciężką neutropenią (<0,5 x 10⁹/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 eozynofiliów są definiowane jako >1 x 10⁹ 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 10⁹/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 QTc, 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.

W związku z leczeniem kwetiapiną notowano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS).

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tych samych działań niepożądanych, które zostały opisane powyżej u dorosłych. Poniżej (Tabela 2) podsumowano działania niepożądane, które mogą wystąpić częściej u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub 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 działań niepożądanych określona jest jako: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do <1/10).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia endokrynologicznego	Zwiększenie stężenia prolaktyny ¹	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	Objawy pozapiramidowe ^{3,4}	Omdlenie
Zaburzenia naczyniowe	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; >30 µg/l (>1130,428 mmol/l) u kobiet w każdym wieku. 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 (3-6 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Ogólnie rzecz biorąc, zgłaszane oznaki i objawy związane z przedawkowaniem kwetiapiny wynikały z nadmiernego nasilenia znanych efektów farmakologicznych substancji czynnej i były to senność i uspokojenie, częstoskurcz, niedociśnienie tętnicze i działanie przeciwcholinergiczne.

Przedawkowanie może prowadzić do wydłużenia odstępu QT, drgawek, stanu padaczkowego, rozpadu mięśni prążkowanych, niewydolności oddechowej, zatrzymania moczu, splątania, zespołu majaczeniowego oraz (lub) pobudzenia psychicznego, śpiączki oraz zgonu. Pacjenci ze współistniejącą uprzednio ciężką chorobą układu krążenia mogą być bardziej narażeni na wystąpienie efektów przedawkowania (patrz punkt 4.4, Niedociśnienie ortostatyczne).

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje swoista 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.

Na podstawie informacji w publicznie dostępnych źródłach wiadomo, że pacjenci z zespołem majaczeniowym i pobudzeniem oraz ewidentnym zespołem przeciwcholinergicznym mogą być leczeni fizostygminą 1-2 mg (ze stosowaniem ciągłego monitorowania EKG). Nie jest to zalecane jako leczenie standardowe, ze względu na potencjalny ujemny 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 produktu. Należy również rozważyć podanie węgla aktywnego.

W przypadkach przedawkowania kwetiapiny odporne na leczenie niedociśnienie tętnicze powinno być leczone z zastosowaniem odpowiednich procedur, takich jak podawanie dożylnie płynów oraz (lub) leków sympatomimetycznych. Należy unikać stosowania epinefryny i dopaminy, ponieważ pobudzenie receptorów beta-adrenergicznych może pogorszyć niedociśnienie w warunkach wywołanej przez kwetiapinę blokady receptorów α -adrenergicznych.

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: 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 serotoninergergicznych ($5HT_2$) 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 oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów α_2 -adrenergicznych. Kwetiapina wykazuje niewielkie lub nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych, podczas gdy norkwetiapina wykazuje umiarkowane do dużego powinowactwo do różnych receptorów muskarynowych, co tłumaczy jej przeciwcholinergiczne (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 produktu przeciwdepresyjnego.

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 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 katalепtyczne 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 neuroleptyków podawaniem haloperydolu, wcześniej nie otrzymujących kwetiapiny (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia

Wyniki trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią, z zastosowaniem zmiennych dawek kwetiapiny, nie wykazały różnicy między kwetiapiną a placebo pod względem częstości wywoływania objawów pozapiramidowych lub konieczności jednoczesnego stosowania leków przeciwcholinergicznych. 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 konieczności jednoczesnego stosowania leków przeciwocholinergicznych. Nie sprawdzano długookresowej skuteczności kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w zapobieganiu schizofrenii 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.

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe

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

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 po 3 i po 12 tygodniach leczenia. Nie są dostępne żadne dane z badań długoterminowych, które mogłyby wykazać skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu kolejnym epizodom maniakalnym lub depresyjnym.

Dane dotyczące stosowania kwetiapiny z sodu walproinianem lub solami litu w leczeniu ostrych, umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych przez 3 oraz 6 tygodni są ograniczone, jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez pacjentów. Dane z badań klinicznych wykazały, iż po 3 tygodniach występuje efekt addycyjny. Drugie badanie kliniczne nie wykazało efektu addycyjnego po 6 tygodniach leczenia.

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

W 4 badaniach klinicznych, podczas 8-tygodniowej terapii u pacjentów z epizodami depresji o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I i II, stosowanie kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg, było znamienne skuteczniejsze niż placebo w odniesieniu do istotnych miar wyników: 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 w dwóch z powyższych badań wykazano, że długotrwałe leczenie pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na stosowanie kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg lub 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 zmienionego nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego). Kwetiapinę podawano w dawce od 400 mg do 800 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych w połączeniu z solami litu lub walproinianem.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem soli litu oraz kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu versus placebo oraz kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów dorosłych z ostrym stanem maniakalnym, różnica średniej poprawy w skali 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 leczenia) oceniającym przeciwdziałanie nawrotom u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, kwetiapina wykazała większą skuteczność niż placebo w wydłużaniu czasu do nawrotu zmiennego nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego) u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi 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 solami litu. Nie wydaje się, by u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na terapię kwetiapiną, po zmianie terapii z kwetiapiny na lit nastąpiło wydłużenie czasu do nawrotu zmienionego nastroju w porównaniu z dalszym leczeniem kwetiapiną.

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. Wskazują na to także dane z badań z użyciem emisyjnej tomografii komputerowej (PET), które wykazały, że połączenia kwetiapiny z receptorami 5HT₂ i D₂ utrzymywały się do 12 godzin po podaniu kwetiapiny. Nie badano skuteczności ani bezpieczeństwa dawek większych niż 800 mg na dobę.

Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, 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 zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych: 11,2% w przypadku kwetiapiny i 11,4% w przypadku placebo).

W krótkotrwałych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzanych wśród pacjentów z dużą depresją (MDD) oraz pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych większy odsetek objawów pozapiramidowych obserwowano u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo. W krótkotrwałych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych wśród pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do 3,8% w grupie placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących monoterapii w dużej depresji, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4%, gdy stosowano kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu oraz 3,2% w przypadku placebo.

W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym dotyczącym monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku z dużą depresją (MDD), skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i 2,3% w grupie placebo. W przypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, jak i dużej depresji, częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzi, zaburzeń pozapiramidowych, drżeń, dyskinezji, dystonii, niepokoju ruchowego, mimowolnych skurczów mięśni, hiperaktywności psychoruchowej i sztywności mięśni) nie przekroczyła 4% w żadnej z badanych grup.

W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach (trwających od 3 do 8 tygodni) z zastosowaniem stałych dawek (w zakresie od 50 mg do 800 mg na dobę) zaobserwowano średnie zwiększenie masy ciała u pacjentów leczonych kwetiapiną w zakresie od 0,8 kg w przypadku dawki dobowej 50 mg do 1,4 kg dla dawki dobowej 600 mg (z mniejszym wzrostem 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 $\geq 7\%$ wyniósł od 5,3% dla dawki dobowej 50 mg do 15,5% w przypadku dawki dobowej 400 mg (z mniejszym wzrostem dla dawki dobowej 600 i 800 mg), w porównaniu z 3,7% w przypadku pacjentów leczonych placebo.

Sześciotygodniowe, randomizowane badanie kliniczne z zastosowaniem soli litu oraz kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu versus placebo oraz kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów dorosłych z objawami ostrej manii wykazało, że leczenie skojarzone kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu z solami litu prowadzi do występowania większej liczby zdarzeń niepożądanych (63% versus 48% w grupie przyjmujących

kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w połączeniu z placebo). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wykazały większą częstość występowania objawów pozapiramidowych, które stwierdzano u 16,8% pacjentów w grupie z terapią dodaną solami litu a u 6,6% w grupie przyjmujących dodatkowo placebo, z których większość stanowiło drżenie występujące u 15,6% pacjentów w grupie soli litu a u 4,9% pacjentów w grupie placebo. Częstość występowania senności była większa w grupie leczonych kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z solami litu (12,7%) w porównaniu z grupą leczonych kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z placebo (5,5%). Ponadto, zwiększenie masy ciała ($\geq 7\%$) na koniec okresu leczenia wystąpiło u większego odsetka pacjentów leczonych solami litu (8,0%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (4,7%).

Dłuższe badania kliniczne dotyczące zapobiegania nawrotom miały okres otwarty (trwający od 4 do 36 tygodni), w którym pacjenci byli leczeni kwetiapiną, następnie okres odstawienia, podczas którego pacjenci byli losowo przydzielani do grupy stosującej kwetiapinę lub do grupy przyjmujących placebo. U pacjentów stosujących kwetiapinę średnie zwiększenie masy ciała w okresie otwartym wynosiło 2,56 kg, a do 48 tygodnia okresu leczenia zrandomizowanego 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 leczenia zrandomizowanego wynosiło 0,89 kg w porównaniu z wartością wyjściową dla okresu leczenia otwartego.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych wśród pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychiatrycznymi w przebiegu otępienia 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 kontrolowanych placebo badaniach klinicznych 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 1,9% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę w porównaniu z 1,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania zmniejszenia liczby neutrofilów do wartości z przedziału $> 0,5$ do $< 1,0 \times 10^9/l$ była taka sama (0,2%) u pacjentów leczonych kwetiapiną, jak u pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z porównaniem względem innego produktu) u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ częstość wystąpienia u pacjentów leczonych kwetiapiną przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 2,9% a $< 0,5 \times 10^9/l$ wynosiła 0,21%.

Z leczeniem kwetiapiną związane było występowanie zależnego od dawki zmniejszenia stężeń hormonów tarczycy. Częstość tego zmniejszenia 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 poziomów hormonów tarczycy nie były związane z klinicznie objawową niedoczynnością 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 odwróceniem efektu działania produktu na poziom całkowitej i wolnej T_4 , niezależnie od czasu trwania leczenia.

Zaćma i (lub) zmętnienie soczewki

W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę kataraktogennego wpływu kwetiapiny (w dawkach 200-800 mg na dobę) versus rysperydon (w dawkach 2-8 mg) u pacjentów z zaburzeniem schizoafektywnym, odsetek pacjentów ze zwiększeniem stopnia zmętnienia soczewki nie był większy u pacjentów przyjmujących kwetiapinę (4%) w porównaniu z rysperydonem (10%) w odniesieniu do pacjentów z okresem ekspozycji na lek wynoszącym co najmniej 21 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny w leczeniu zaburzeń maniakalnych badane były w 3-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo (n=284 pacjentów z USA, w wieku od 10-17 lat). Około 45% pacjentów miało dodatkowo rozpoznanie ADHD. Ponadto, przeprowadzono również 6-tygodniowe kontrolowane placebo badanie dotyczące leczenia schizofrenii (n=222 pacjentów, w wieku 13-17 lat). W obu badaniach wykluczono pacjentów ze stwierdzonym brakiem odpowiedzi na stosowanie kwetiapiny. Stosowanie kwetiapiny rozpoczęto od dawki 50 mg na dobę i w 2. dniu zwiększono do 100 mg na dobę; następnie dawka była zwiększana do dawki docelowej (zaburzenia maniakalne: 400-600 mg na dobę; schizofrenia: 400-800 mg na dobę) o 100 mg dziennie i była podawana 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 na dobę i -6,56 dla kwetiapiny w dawce 600 mg na dobę. Odsetek odpowiedzi (poprawa według skali YMRS $\geq 50\%$) wynosił 64% w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 400 mg na dobę, 58% w grupie stosującej kwetiapinę w dawce 600 mg na 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 na dobę i -9,29 dla kwetiapiny w dawce 800 mg na dobę. Ani niskie (400 mg na dobę) ani wysokie (800 mg na dobę) dawki kwetiapiny nie wykazały lepszej skuteczności niż placebo pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź, zdefiniowaną jako $\geq 30\%$ redukcję łącznej punktacji w skali PANSS względem wartości wyjściowych. Zarówno w zaburzeniach maniakalnych, jak i w schizofrenii, stosowanie wyższych dawek skutkowało liczbowo mniejszym odsetkiem odpowiedzi.

W trzecim krótkoterminowym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z zastosowaniem monoterapii z kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) z depresją w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, skuteczność leczenia nie została wykazana.

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

Bezpieczeństwo kliniczne

W opisanych powyżej krótkotrwałych badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny u pacjentów pediatrycznych częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie przyjmujących leczenie aktywne vs. placebo wynosiła 12,9% vs. 5,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 3,6% vs. 1,1% w badaniu dotyczącym manii w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych oraz 1,1% vs. 0% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Odsetki przypadków przyrostu masy ciała $\geq 7\%$ względem wartości wyjściowej w grupie przyjmujących lek aktywny vs. placebo wynosiły 17% vs. 2,5% w badaniach dotyczących schizofrenii oraz manii w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych oraz 13,7% vs. 6,8% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Odsetki zdarzeń związanych z samobójstwem w grupie leczonych lekiem aktywnym versus placebo wynosiły 1,4% vs. 1,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 1,0% vs. 0% w badaniu dotyczącym manii w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych oraz 1,1% vs. 0% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Podczas przedłużonej fazy obserwacji kontrolnej po leczeniu w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych zaobserwowano dwa dodatkowe zdarzenia związane z samobójstwem u dwóch pacjentów; jeden z tych pacjentów w czasie zaistnienia zdarzenia przyjmował kwetiapinę.

Bezpieczeństwo stosowania długoterminowego

26-tygodniowe otwarte przedłużenie badań (n=380 pacjentów), w którym kwetiapina była dawkowana w sposób elastyczny w zakresie dawek 400-800 mg na dobę, dostarczyło dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa. Zwiększenie ciśnienia tętniczego było zgłaszane u dzieci i młodzieży, a zwiększenie łaknienia, objawy pozapiramidowe oraz zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy

były notowane u dzieci i młodzieży częściej niż wśród pacjentów dorosłych (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeżeli chodzi o przyrost masy ciała, to po uwzględnieniu prawidłowego wzrostu w dłuższym czasie, jako miarę klinicznie istotnej zmiany przyjęto zwiększenie wskaźnika masy ciała (ang. *Body Mass Index*, BMI) o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego; kryterium to spełniło 18,3% pacjentów, którzy byli leczeni kwetiapiną przez co najmniej 26 tygodni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana i intensywnie metabolizowana. Przyjmowanie z pokarmem nie ma znaczącego wpływu na biodostępność kwetiapiny. Maksymalne stężenie molowe czynnego metabolitu, norkwetiapiny, w stanie stacjonarnym wynosi około 35% wartości uzyskiwanych dla kwetiapiny. Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa w zakresie zatwierdzonych dawek terapeutycznych i zależna od dawki.

Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

Metabolizm

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.

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.

Około 73% substancji znakowanej radioaktywnie wydalone jest w moczu, a 21% w kale.

Ustalono, że kwetiapina i kilka jej metabolitów (w tym norkwetiapina) są słabymi inhibitorami aktywności ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Zahamowanie cytochromu CYP w warunkach *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 produktu 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

Okresy półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i norkwetiapiny wynoszą odpowiednio około 7 i 12 godzin.

Średnia frakcja molowa podanej dawki w postaci wolnej kwetiapiny oraz aktywnego u ludzi metabolitu norkwetiapiny wydala w moczu wynosi <5%.

Specjalne grupy pacjentów

Płeć

Farmakokinetyka kwetiapiny nie różni się u mężczyzn i kobiet.

Pacjenci w wieku podeszłym

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

Zaburzenie czynności nerek

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), lecz poszczególne wartości klirensu mieściły się w prawidłowym zakresie.

Zaburzenie czynności wątroby

Średni klirens kwetiapiny w osoczu zmniejsza się o około 25% u pacjentów ze stwierdzonym upośledzeniem czynności wątroby (stabilna marskość alkoholowa wątroby). Jako że kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby spodziewane jest zwiększenie stężenia kwetiapiny w osoczu. U tych pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki produktu (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

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, znormalizowane względem dawki stężenie w osoczu substancji macierzystej, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) było na ogół podobne, jak u pacjentów dorosłych, chociaż C_{max} u dzieci miało wartości z górnej części zakresu obserwowanego 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* oraz *in vitro* badaniach służących ocenie genotoksyczności nie obserwowano genotoksycznego działania kwetiapiny. U zwierząt laboratoryjnych po dawkach mogących mieć znaczenie kliniczne obserwowano następujące zaburzenia, które dotychczas nie zostały potwierdzone w długotrwałych badaniach: u szczurów obserwowano zmianę pigmentacji tarczycy, u małp *Cynomolgus* obserwowano hipertrofię komórek pęcherzykowych tarczycy, zmniejszenie stężenia T_3 w osoczu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek, u psów obserwowano zmętnienie rogówki i zaćmę (zaćma i (lub) zmętnienie soczewki patrz punkt 5.1).

W badaniu toksycznego oddziaływania na zarodek i płód u królików obserwowano zwiększoną częstość występowania przykurczu łap przednich i tylnych. Efekt ten występował przy obecności wyraźnego oddziaływania produktu na organizm matczynej, przejawiającego się zmniejszonym przyrostem masy ciała samicy ciężarnej. Te działania były wyraźnie widoczne dla poziomu ekspozycji u samicy podobnego lub nieco większego niż występująca u ludzi po zastosowaniu maksymalnej dawki terapeutycznej. Istotność tych spostrzeżeń dla stosowania produktu u ludzi jest nieznana.

W badaniu dotyczącym płodności przeprowadzonym u szczurów stwierdzono marginalne zmniejszenie płodności samców oraz ciąży 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 tabletki:

Powidon K30

Celuloza mikrokrystaliczna

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ C)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Pinexet 25 mg

hypromeloza (6 cP - E464), tytanu dwutlenek (E171), laktoza jednowodna, makrogol 3350, triacetyna, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172).

Pinexet 100 mg

hypromeloza (6 cP - E464), tytanu dwutlenek (E171), laktoza jednowodna, makrogol 3350, triacetyna, żelaza tlenek żółty (E172).

Pinexet 200 mg i 300 mg

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 podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Pinexet 25 mg: 30 tabletek powlekanych.

Pinexet 100 mg: 60 lub 90 tabletek powlekanych.

Pinexet 200 mg: 60 lub 90 tabletek powlekanych.

Pinexet 300 mg: 60 lub 90 tabletek powlekanych.

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelpińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pinexet 25 mg: Pozwolenie nr 16892

Pinexet 100 mg: Pozwolenie nr 16893

Pinexet 200 mg: Pozwolenie nr 16895

Pinexet 300 mg: Pozwolenie nr 16896

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.06.2010 r.
Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.12.2015 r.

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

07.06.2024 r.