

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pinexet SR, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pinexet SR, 150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pinexet SR, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pinexet SR, 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pinexet SR, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pinexet SR, 600 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pinexet SR, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 50 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Pinexet SR, 50 mg zawiera 14,2 mg laktozy na tabletkę.

Pinexet SR, 150 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 150 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Pinexet SR, 150 mg, zawiera 42,6 mg laktozy na tabletkę.

Pinexet SR, 200 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 200 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Pinexet SR, 200 mg zawiera 56,8 mg laktozy na tabletkę.

Pinexet SR, 300 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 300 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Pinexet SR, 300 mg zawiera 85,2 mg laktozy na tabletkę.

Pinexet SR, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 400 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Pinexet SR 400 mg zawiera 113,7 mg laktozy na tabletkę.

Pinexet SR, 600 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 600 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Pinexet SR, 600 mg zawiera 170,5 mg laktozy na tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Pinexet SR, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Biała do prawie białej, okrągła, obustronnie wypukła tabletką, o wymiarach $7,1 \pm 0,1$ mm i $3,2 \pm 0,2$ mm, z wygrawerowanym napisem "50" z jednej strony.

Pinexet SR, 150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Biała do prawie białej, podłużna, obustronnie wypukła tabletką, o wymiarach $13,6 \pm 0,1$ mm, $6,6 \pm 0,1$ mm i $4,2 \pm 0,2$ mm, z wygrawerowanym napisem "150" z jednej strony.

Pinexet SR, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Biała do prawie białej, podłużna, obustronnie wypukła tabletką, o wymiarach $15,2 \pm 0,2$ mm, $7,7 \pm 0,2$ mm i $4,8 \pm 0,3$ mm, z wygrawerowanym napisem "200" z jednej strony.

Pinexet SR, 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Biała do prawie białej, podłużna, obustronnie wypukła tabletką, o wymiarach $18,2 \pm 0,2$ mm, $8,2 \pm 0,2$ mm i $5,4 \pm 0,3$ mm, z wygrawerowanym napisem "300" z jednej strony.

Pinexet SR, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Biała do prawie białej, owalna, obustronnie wypukła tabletką, o wymiarach $20,7 \pm 0,2$ mm, $10,2 \pm 0,2$ mm i $6,3 \pm 0,3$ mm, z wygrawerowanym napisem "400" z jednej strony.

Pinexet SR, 600 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Biała do prawie białej, owalna, obustronnie wypukła tabletką, o wymiarach $22,7 \pm 0,2$ mm, $10,2 \pm 0,2$ mm i $8,1 \pm 0,4$ mm, z wygrawerowanym napisem "600" z jednej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pinexet SR jest wskazany w:

- leczeniu schizofrenii
- leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego:
 - w leczeniu epizodów maniakalnych o umiarkowanym i dużym nasileniu w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego
 - w leczeniu epizodów ciężkiej depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego
 - zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych lub depresyjnych u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, którzy wcześniej reagowali na leczenie kwetiapiną.
- leczeniu epizodów ciężkiej depresji u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, jako terapia wspomagająca, jeśli odpowiedź na monoterapię przeciwdepresyjną była niewystarczająca (patrz punkt 5.1). Przed rozpoczęciem leczenia lekarze powinni rozważyć profil bezpieczeństwa kwetiapiny (patrz sekcja 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Istnieją różne schematy dawkowania dla każdego wskazania. Dlatego należy zapewnić, że pacjenci otrzymują jasne informacje o odpowiedniej dawce dla swojej choroby.

Dorośli

Leczenie schizofrenii i epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do dużego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego

Pinexet SR należy podawać przynajmniej jedną godzinę przed posiłkiem. Początkowa dawka dobową to 300 mg dnia 1. i 600 mg dnia 2. Zalecana dobową dawką to 600 mg, jednak w klinicznie uzasadnionych przypadkach dawkę można zwiększyć do 800 mg na dobę. Dawka powinna być dostosowana, w zakresie dawek skutecznych od 400 mg do 800 mg dobowo, zależnie od odpowiedzi

klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie. Nie ma konieczności zmiany dawkowania podczas terapii podtrzymującej w schizofrenii.

Leczenie epizodów ciężkiej depresji związanych z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym

Pinexet SR należy stosować przed snem. Przez pierwsze cztery dni leczenia całkowite dawki dobowe wynoszą odpowiednio: 50 mg (pierwszy dzień), 100 mg (drugi dzień), 200 mg (trzeci dzień) i 300 mg (czwarty dzień). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie obserwowano dodatkowych korzyści ze stosowania produktu w grupie przyjmującej dawki 600 mg w porównaniu z grupą przyjmującą 300 mg (patrz punkt 5.1). W pojedynczych przypadkach korzystne jest stosowanie dawki 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. U niektórych pacjentów, w przypadku tolerancji, w badaniach klinicznych wykazano możliwość rozważenia zmniejszenia dawki do dawki minimalnej 200 mg.

Zapobieganie nawrotom w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym

Pacjenci, u których wystąpiła reakcja na leczenie produktem leczniczym Pinexet SR w ostrym zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym, powinni kontynuować przyjmowanie produktu Pinexet SR w tej samej dawce przed snem, aby zapobiegać nawrotom epizodów maniakalnych, maniakalno-depresyjnych i depresyjnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Dawka produktu leczniczego Pinexet SR może być dostosowana w zależności od skuteczności klinicznej i tolerancji pacjenta, w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na dobę. Ważne jest, aby w terapii podtrzymującej stosować najmniejsze skuteczne dawki.

Terapia wspomagająca w leczeniu ciężkiego epizodu depresyjnego w dużej depresji

Pinexet SR powinien być stosowany przed snem. Dawka dobową rozpoczynającą terapię wynosi 50 mg dnia 1. i 2. a 150 mg dnia 3. i 4. W krótkotrwałych badaniach klinicznych działanie przeciwdepresyjne obserwowano po dawkach 150 mg i 300 mg na dobę w terapii wspomagającej (z amitryptyliną, bupropionem, cytalopramem, duloksetyną, escyitalopramem, fluoksetyną, paroksetyną, sertralina i wenlafaksyną – patrz punkt 5.1) i 50 mg na dobę w monoterapii w krótkoterminowych badaniach. Istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych po stosowaniu produktu leczniczego w większych dawkach. Dlatego lekarz powinien zapewnić stosowanie najmniejszej skutecznej dawki, zaczynając leczenie od 50 mg na dobę. Decyzję o zwiększeniu dawki ze 150 do 300 mg na dobę należy podejmować na podstawie indywidualnej oceny stanu pacjenta.

Zmiana terapii z kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu

W celu ułatwienia dawkowania pacjentom stosującym produkt leczniczy z kwetiapiną o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach podzielonych możliwa jest zmiana terapii na produkt leczniczy Pinexet SR podając równoważność całkowitej dawki dobowej raz na dobę. Konieczne może być indywidualne dostosowanie dawki.

Osoby w podeszłym wieku

Podobnie jak inne przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne produkty lecznicze, Pinexet SR należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie terapii. Konieczne może być wolniejsze zwiększanie dawki produktu leczniczego Pinexet SR i stosowanie mniejszej dawki dobowej w porównaniu do dawek stosowanych u młodszych pacjentów. Średni klirens kwetiapiny w osoczu u pacjentów w podeszłym wieku był zmniejszony o 30% do 50% w porównaniu z wartościami występującymi u młodszych pacjentów.

U osób w podeszłym wieku leczenie należy rozpoczynać od dawki dobowej wynoszącej 50 mg. Następnie dawkę można zwiększyć o 50 mg na dobę do dawki skutecznej, zależnie od indywidualnej skuteczności klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

U pacjentów w podeszłym wieku z ciężkimi epizodami depresyjnymi w zaburzeniach depresyjnych dawkowanie należy rozpoczynać od 50 mg na dobę w dniach od 1. do 3., zwiększając do 100 mg na dobę w dniu 4. i do 150 mg na dobę w dniu 8. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, zaczynając od 50 mg na dobę. Jeśli w oparciu o indywidualną ocenę stanu pacjenta trzeba zwiększyć dawkę do 300 mg na dobę, nie należy wprowadzać tego dawkowania przed 22. dniem leczenia.

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów powyżej 65 lat z epizodami depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego.

Dzieci i młodzież

Pinexet SR 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 z grupą kontrolną placebo przedstawione są w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego Pinexet SR 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 rozpocząć od dawki dobowej wynoszącej 50 mg. Dawkę można zwiększać o 50 mg na dobę, aż do dawki skutecznej, zależnie od indywidualnej skuteczności klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

Sposób podawania

Pinexet SR należy przyjmować raz na dobę, bez posiłku.

Tabletki należy połykać w całości, nie wolno ich dzielić, żuć ani kruszyć.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pinexet SR ma kilka wskazań, dlatego profil bezpieczeństwa należy określać na podstawie indywidualnego rozpoznania i stosowanej u pacjenta dawki. Nie ustalono długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w leczeniu wspomagającym u pacjentów z dużym zaburzeniem depresyjnym określono natomiast skuteczność i bezpieczeństwo u dorosłych pacjentów, u których zastosowano monoterapię (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Kwetiapina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat, ze względu na brak danych uzasadniających stosowanie w tej grupie wiekowej.

Badania kliniczne dotyczące stosowania kwetiapiny wykazały, iż w porównaniu do znanego profilu bezpieczeństwa określonego dla pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8), poszczególne działania niepożądane występowały ze zwiększoną częstością u dzieci i młodzieży (zwiększony apetyt, zwiększenie stężenia prolaktyny w osoczu, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa i omdlenie) mogą mieć inne konsekwencje u dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe i drażliwość) oraz zidentyfikowano jedno działanie nie obserwowane wcześniej w badaniach u pacjentów dorosłych (zwiększone ciśnienie krwi). U dzieci i młodzieży wykryto również zmiany w testach czynności tarczycy.

Ponadto, długotrwałe bezpieczeństwo oddziaływania terapii kwetiapiną na wzrost i dojrzewanie badano nie dłużej niż przez 26 tygodni. Długotrwałe konsekwencje dla rozwoju poznawczego i zachowania nie są znane.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo z udziałem dzieci i młodzieży, podawaniu

kwetiapiny towarzyszyła zwiększona częstość objawów pozapiramidowych w porównaniu z placebo u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego i epizodami depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym (patrz punkt 4.8).

Samobójstwa, myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu wystąpienia znaczącej remisji. Jako, że poprawa może nie wystąpić przez kilka pierwszych lub więcej tygodni leczenia, pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw może być zwiększone we wczesnej fazie poprawy stanu klinicznego pacjenta.

Dodatkowo, lekarz powinien rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym przerwaniu stosowania kwetiapiny, z powodu znanych czynników ryzyka związanych z leczoną chorobą.

Inne zaburzenia psychiczne, w których zalecana jest kwetiapina, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z dużą depresją. Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza badań klinicznych z grupą kontrolną placebo nad przeciwdepresyjnymi produktami leczniczymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących przeciwdepresyjne produkty lecznicze.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowania lub myśli samobójcze oraz nietypowe zmiany w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

W krótkotrwałych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo z udziałem pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym stwierdzono zwiększone ryzyko zachowań samobójczych u młodych pacjentów (młodszych niż 25 lat), leczonych kwetiapiną w porównaniu z leczonymi placebo (odpowiednio 3,0% względem 0%). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi biorących udział w badaniach klinicznych ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych u młodych pacjentów (poniżej 25 lat) wynosiło 2,1% (3/144) w grupie kwetiapiny i 1,3% (1/75) w grupie placebo. Retrospektywne badanie kwetiapiny oparte na obserwacji populacji pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi wykazało zwiększone ryzyko samouszkodzeń i samobójstw u pacjentów w wieku od 25 do 64 lat bez historii samookaleczenia podczas stosowania kwetiapiny z innymi lekami przeciwdepresyjnymi.

Ryzyko metaboliczne

Uwzględniając obserwowane ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmian masy ciała, stężenia glukozy we krwi (patrz Hiperglikemia) oraz lipidów, które obserwowano w badaniach klinicznych, należy zbadać parametry metaboliczne pacjenta w momencie rozpoczynania terapii. Zmiany tych parametrów należy kontrolować regularnie w przebiegu terapii. Pogorszenie się omawianych parametrów należy leczyć zgodnie z zasadami klinicznymi (patrz punkt 4.8).

Objawy pozapiramidowe

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo z udziałem dorosłych pacjentów, stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych (ang. Extrapyrimalidal Syndrome, EPS) w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych z powodu ciężkich epizodów depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego i dużego

zaburzenia depresyjnego (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Stosowaniu kwetiapiny towarzyszy rozwój akatyzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub niebezpiecznym niepokojem i potrzebą ruchu, które często związane są z niemożliwością siedzenia lub stania w miejscu. Objawy te są bardziej prawdopodobne w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których rozwiną się te objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Dyskinezy późne

Jeśli wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe późnych dyskinez, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kwetiapiny. Objawy dyskinez późnych mogą się pogłębić lub rozwinąć po przerwaniu terapii (patrz punkt 4.8).

Senność i zawroty głowy

Leczenie kwetiapiną związane było z występowaniem senności i związanych z nią objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z epizodami depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym i dużej depresji, objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały nasilenie przede wszystkim łagodne do umiarkowanego. U pacjentów, u których występuje senność o dużym nasileniu, może być konieczne częstsze zgłaszanie się do lekarza, przez okres minimum 2 tygodni od początku pojawienia się senności, względnie do czasu, kiedy nastąpi poprawa objawów. Niekiedy należy brać pod uwagę przerwanie terapii.

Hipotonia ortostatyczna

Leczeniu kwetiapiną towarzyszyło niedociśnienie ortostatyczne i związane z tym zawroty głowy (patrz punkt 4.8), które podobnie jak senność występują zwykle w początkowej fazie zwiększania dawki. Może to zwiększyć częstość przypadkowych urazów (upadki), szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

Dlatego należy poradzić pacjentom zachowanie ostrożności do czasu, aż zapoznają się z potencjalnym wpływem produktu leczniczego.

Kwetiapinę należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzoną chorobą układu krążenia, zaburzeniami krążenia mózgowego lub w przypadku innych chorób predysponujących do niedociśnienia tętniczego.

W razie wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego, szczególnie u pacjentów z chorobami układu krążenia w wywiadzie, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub bardziej stopniowe jej dobieranie.

Zespół bezdechu sennego

U pacjentów stosujących kwetiapinę opisywano zespół bezdechu sennego. U pacjentów przyjmujących jednocześnie środki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy i u których w wywiadzie stwierdzono bezdech senny, lub występuje jego ryzyko (osoby z nadwagą lub otyłością oraz mężczyźni, kwetiapinę należy stosować z ostrożnością).

Napady drgawkowe

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną nie wykazano różnicy częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Brak danych dotyczących częstości występowania napadów drgawek u pacjentów z drgawkami w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zaleca się ostrożność podczas leczenia pacjentów z drgawkami w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Złośliwy zespół neuroleptyczny związany jest ze stosowaniem przeciwpsychotycznych produktów leczniczych, w tym również kwetiapiny (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej. W razie ich wystąpienia należy przerwać terapię produktem leczniczym Pinexet SR i zastosować odpowiednią terapię.

Zespół serotoninowy

Jednoczesne podawanie produktu Pinexet SR 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 uważną obserwację 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 niezbyt często zgłaszano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła w ciągu kilku miesięcy po rozpoczęciu terapii kwetiapiną. Brak jest oczywistej zależności od dawki.

W doświadczeniu po wprowadzeniu do obrotu stwierdzono kilka przypadków zgonu.

Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka neutropenii są: mała liczba białych krwinek (ang. White Blood Cell, WBC) przed rozpoczęciem leczenia oraz neutropenia wywołana przez leki w wywiadzie.

Jednakże, w niektórych przypadkach neutropenia występowała u pacjentów bez wcześniejszych czynników ryzyka. Należy przerwać stosowanie kwetiapiny, jeśli liczba neutrofilów wynosi $<1,0 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjenta, czy nie wystąpią u niego objawy podmiotowe i przedmiotowe zakażenia oraz kontrolować liczbę neutrofilów (dopóki nie przekroczy ona $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

U pacjentów z objawami zakażenia lub gorączki, w szczególności przy braku wyraźnego czynnika predysponującego należy wziąć pod uwagę neutropenię i zastosować odpowiednie leczenie.

Należy poinformować pacjentów, żeby natychmiast zgłaszali wystąpienie objawów podmiotowych lub przedmiotowych wskazujących na agranulocytozę lub zakażenie (np. gorączka, osłabienie, letarg, ból gardła) w dowolnym czasie podczas terapii produktem leczniczym Pinexet SR. U tych pacjentów należy natychmiast zbadać całkowitą liczbę krwinek białych oraz bezwzględną liczbę neutrofilów, szczególnie wówczas, gdy nie ma czynników predysponujących.

Działanie przeciwocholinergiczne (muskarynowe)

Norkwetiapina, czynny metabolit, kwetiapiny, ma umiarkowane do silnego powinowactwo do różnych podtypów receptorów muskarynowych. Powoduje to działania niepożądane związane z efektami przeciwocholinergicznymi podczas stosowania kwetiapiny w zalecanych dawkach łącznie z innymi lekami o działaniu przeciwocholinergicznym, a także w przypadku przedawkowania. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki o działaniu przeciwocholinergicznym (muskarynowym). Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zdiagnozowanym obecnie lub stwierdzonym w wywiadzie zatrzymaniem moczu, klinicznie istotnym przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością jelit lub podobnymi schorzeniami, zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub jaskrą. (Patrz punkty 4.5, 4.8, 5.1 i 4.9).

Interakcje

Patrz także punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnie działającymi induktorami enzymów wątrobowych, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, znacząco zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność terapii kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe terapię kwetiapiną można rozpocząć, jeśli w opinii lekarza korzyści wynikające ze stosowania kwetiapiny przeważają nad ryzykiem związanym z przerwaniem stosowania induktorów enzymów wątrobowych. Ważne, aby jakiegokolwiek zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe

dokonywane były stopniowo, a jeśli jest to konieczne, zastąpić go lekiem nieindukującym enzymów wątrobowych (np. sodu walproinian).

Masa ciała

U pacjentów przyjmujących kwetiapinę stwierdzano zwiększenie masy ciała. Należy monitorować tę zmianę i odpowiednio postępować, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Hiperglikemia

Rzadko zgłaszano przypadki hiperglikemii i (lub) rozwoju lub nasilenia cukrzycy, której czasem towarzyszyła kwasica ketonowa lub śpiączka, w tym kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). Niekiedy informowano o wcześniejszym zwiększeniu masy ciała, co mogło być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną, zgodną z wytycznymi dotyczącymi stosowania przeciwpsychotycznych produktów leczniczych. Pacjenci stosujący jakikolwiek przeciwpsychotyczny produkt leczniczy, w tym kwetiapinę, powinni być obserwowani pod względem wystąpienia oznak i objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą lub dużym ryzykiem wystąpienia cukrzycy powinni być regularnie kontrolowani pod względem pogorszenia kontroli stężenia glukozy. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

Lipidy

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

Wydłużenie odstępu QT

Dane z badań klinicznych i ze stosowania kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego wykazały, iż podawanie kwetiapiny nie jest związane z trwałym wydłużeniem skorygowanego odstępu QT. W okresie po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu, obserwowano wydłużenie odstępu QT podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) i po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku innych przeciwpsychotycznych produktów leczniczych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina zalecana jest pacjentom z chorobami układu krążenia lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Ostrożność zalecana jest również, jeśli kwetiapina stosowana jest 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 sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

Kardiomiopatia i zapalenie mięśnia sercowego

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

Ciężkie niepożądane reakcje skóry

Podczas stosowania kwetiapiny bardzo rzadko zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions) w tym zespół Stevensa Johnsona (SJS), toksyczna martwica naskórka (TEN) oraz wysypkę z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Ciężkie niepożądane reakcje skórne często występują jako połączenie następujących objawów: rozległa wysypka skórna, która może powodować swędzenie lub mogą jej towarzyszyć krosty lub złuszczone zapalenie skóry, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych i możliwa eozynofilia lub neutrofilia. Większość tych reakcji wystąpiła w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia kwetiapiną, a niektóre reakcje typu DRESS wystąpiły w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia kwetiapiną. Jeśli pojawią się oznaki i objawy wskazujące na te ciężkie reakcje skórne, należy natychmiast odstawić kwetiapinę i rozważyć alternatywne leczenie.

Objawy z odstawienia

Po nagłym przerwaniu stosowania kwetiapiny obserwowano wystąpienie ostrych objawów z

odstawienia, takich jak bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Zaleca się stopniowe odstawianie kwetiapiny przez okres przynajmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Niewłaściwe stosowanie i nadużywanie

Zgłaszano przypadki niewłaściwego stosowania i nadużywania. Ostrzeżenie może być potrzebne przy przepisywaniu kwetiapiny u pacjentów z nadużywaniem alkoholu lub leków w wywiadzie.

Pacjenci w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych

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

W randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo z zastosowaniem niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych, przeprowadzonych z udziałem pacjentów z otępieniem obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka działań niepożądanych ze strony krążenia mózgowego. Mechanizm wpływający na zwiększenie ryzyka 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 wystąpienia udaru mózgu.

Metaanaliza badań nad atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby otępiennej występuje zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Jednakże, w dwóch 10-tygodniowych badaniach dotyczących stosowania kwetiapiny z grupą kontrolną placebo przeprowadzonych w takiej samej grupie pacjentów (n=710, średnia wieku 83 lata, zakres wieku 56–99 lat) śmiertelność w grupie stosującej kwetiapinę wynosiła 5,5%, a w grupie otrzymującej placebo wynosiła – 3,2%. Przyczyny śmierci pacjentów w trakcie badań klinicznych były różne, zgodne z oczekiwanymi dla tej populacji.

Osoby w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona/parkinsonizmem

Retrospektywne badanie kwetiapiny oparte na obserwacji populacji pacjentów w podeszłym wieku z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi wykazało zwiększone ryzyko zgonu u pacjentów w wieku > 65 lat leczonych kwetiapiną. Nie obserwowano tego związku po wykluczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona z analizy. Należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest przepisywana pacjentom w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona.

Dysfagia

Podczas stosowania kwetiapiny obserwowano przypadki dysfagii (patrz punkt 4.8). Kwetiapina powinna być stosowana z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc.

Zaparcia i niedrożność jelit

Zaparcia stanowią czynnik ryzyka niedrożności jelit. Podczas terapii kwetiapiną zgłaszano zaparcia i niedrożność jelit (patrz punkt 4.8). Przypadki śmiertelne dotyczą pacjentów z podwyższonej grupy ryzyka niedrożności jelit, włącznie z pacjentami stosującymi jednocześnie wiele leków, które zmniejszają motorykę jelit i (lub) pacjentami nie zgłaszającymi zaparcia. Należy objąć ścisłą kontrolą i szybką pomocą pacjentów z niedrożnością jelit.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych raportowano o przypadkach żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Ponieważ u pacjentów stosujących leki przeciwpsychotyczne często występują czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przed i podczas terapii kwetiapiną oraz podjąć działania zapobiegające wystąpieniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Zapalenie trzustki

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu informowano o przypadkach zapalenia trzustki. Wśród przypadków zgłoszonych po wprowadzeniu do obrotu, chociaż nie

wszystkie były związane z czynnikiem ryzyka, wielu pacjentów wykazywało czynniki ryzyka predysponujące do zapalenia trzustki, takie jak podwyższone stężenie triglicerydów (patrz punkt 4.4), kamienie żółciowe czy spożywanie alkoholu.

Dodatkowe informacje

Dane dotyczące stosowanych jednocześnie kwetiapiny i kwasu walproinowego lub litu w ostrych epizodach manii o umiarkowanym i ciężkim nasileniu są ograniczone. Jednakże skojarzona terapia była dobrze tolerowana (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dane wykazały działanie addycyjne w 3. tygodniu.

Laktoza

Pinexet SR tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na wpływ kwetiapiny na czynność ośrodkowego układu nerwowego, kwetiapinę należy stosować z ostrożnością podczas jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi działającymi na ośrodkowy układ nerwowy i z alkoholem.

Kwetiapinę należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z produktami leczniczymi serotonergicznymi, 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 podczas leczenia pacjentów przyjmujących inne leki o działaniu przeciweholinergicznym (muskarynowym) (patrz punkt 4.4).

Głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącego udział w metabolizmie kwetiapiny jest cytochrom P450 (CYP) 3A4. W badaniu interakcji przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne stosowanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem, inhibitorem CYP3A4, powodowało 5- do 8-krotne zwiększenie AUC (powierzchnia pola pod krzywą stężenia w czasie, ang. area under the curve, AUC) kwetiapiny. Na tej podstawie, jednoczesne stosowanie kwetiapiny i inhibitorów CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie wolno także spożywać soku grejpfrutowego podczas terapii kwetiapiną.

W badaniach z zastosowaniem dawek wielokrotnych, prowadzonych w celu ustalenia farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed i podczas leczenia karbamazepiną (lek indukujący enzymy wątrobowe), jednoczesne stosowanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Ten zwiększony klirens powodował zmniejszenie ekspozycji układowej na kwetiapinę (mierzonej jako AUC) średnio do 13% ekspozycji występującej podczas stosowania samej kwetiapiny. Jednakże, u niektórych pacjentów obserwowano silniejsze działanie. Jako konsekwencja tej interakcji nastąpić może zmniejszenie stężenia kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność terapii kwetiapiną. Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (inny lek indukujący enzymy mikrosomalne) powodowało istotne zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 450%. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe, rozpoczęcie terapii kwetiapiną może nastąpić, jeśli w opinii lekarza korzyści z zastosowania kwetiapiny przewyższają ryzyko wynikające z przerwania stosowania induktorów enzymów wątrobowych. Ważne, żeby jakkolwiek zmiana dawkowania induktora odbywała się stopniowo, a w razie potrzeby należy go zastąpić lekiem nieindukującym enzymów wątrobowych (np. walproinian sodu) (patrz punkt 4.4).

Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się znacząco w przypadku jednoczesnego zastosowania leku przeciwdepresyjnego imipraminy (inhibitor CYP 2D6) lub fluoksetyny (inhibitor CYP 3A4 i CYP 2D6).

Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się istotnie w przypadku jednoczesnego zastosowania leków przeciwpsychotycznych, tj. rysperydonu lub haloperydolu. Jednoczesne

podawanie kwetiapiny i tiorydazyny powoduje zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%.

Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną.

Właściwości farmakokinetyczne litu nie zmieniają się podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu klinicznym 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 lit 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 badań interakcji z lekami często stosowanymi w leczeniu zaburzeń układu krążenia.

Zalecana się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z produktami leczniczymi mogącymi powodować zaburzenia elektrolitowe lub wydłużać odstęp QT.

Zgłaszano przypadki fałszywie dodatniego wyniku testu immunologicznego na metadon i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne u pacjentów, którzy zażywali kwetiapinę. Zaleca się potwierdzenie wątpliwego wyniku przez wykonanie odpowiedniego badania chromatograficznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Pierwszy trymestr

Umiarkowana liczba opublikowanych danych dotyczących ciąży z ekspozycją na kwetiapinę (tj. od 300 do 1 000 zakończonych ciąży), w tym raporty indywidualne oraz niektóre badania obserwacyjne, nie wskazują na istnienie zwiększonego ryzyka wystąpienia wad u dziecka w związku ze stosowanym leczeniem. Jednak, na podstawie wszystkich dostępnych danych, nie można wyciągać ostatecznych wniosków. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Dlatego też, kwetiapina może być stosowana w okresie ciąży tylko wówczas, gdy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Trzeci trymestr

Noworodki po ekspozycji na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym kwetiapiny) w trzecim trymestrze ciąży są narażone na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w tym objawów pozapiramidowych i (lub) odstawiennych, które mogą się różnić nasileniem i czasem trwania po porodzie. Odnotowano doniesienia o nadmiernym pobudzeniu, wzmożone lub osłabione napięcie mięśniowe, drżeniu, senności, zaburzeniach oddechowych lub zaburzeniach karmienia. Dlatego należy uważnie monitorować stan noworodków.

Karmienie piersią

Z ograniczonej liczby danych wynika, iż kwetiapina stosowana w terapeutycznych dawkach przenika do mleka ludzkiego, nie wiadomo jednak, w jakim stopniu. Ze względu na brak odpowiednich danych, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też zakończyć terapię kwetiapiną. Należy przy tym wziąć pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z terapii dla matki.

Płodność

Nie oceniono wpływu kwetiapiny na ludzką płodność. Działania związane z podwyższonym stężeniem prolaktyny zaobserwowano u szczurów, jednak dane te nie mają bezpośredniego znaczenia dla ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ponieważ kwetiapina wywiera wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, może zaburzać wykonywanie czynności wymagających sprawności psychicznej. Dlatego też należy informować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali urządzeń mechanicznych, dopóki nie jest znana indywidualna wrażliwość pacjenta na produkt leczniczy.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia kwetiapiną ($\geq 10\%$) to senność, zawroty głowy, suchość w jamie ustnej, objawy z odstawienia, zwiększenie stężenia trójglicerydów w surowicy, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie LDL), zmniejszenie stężenia cholesterolu lipoprotein o dużej gęstości (HDL), zwiększenie masy ciała, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i objawy pozapiramidowe.

W związku ze stosowaniem kwetiapiny zgłaszano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczną nekrolizę naskórka (TEN) oraz reakcję na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS).

Częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny podano w Tabeli 1 zgodnie z zaleceniami Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group 1995).

Tabela 1. Działania niepożądane związane z leczeniem kwetiapiną

Częstość występowania działań niepożądanych została uszeregowana w sposób następujący: 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 ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia krwi i układu limfatycznego</i>	Zmniejszone stężenie hemoglobiny ²²	Leukopenia ^{1, 28} , zmniejszona liczba neutrofilów, zwiększona liczba eozynofili ²⁷	Neutropenia ¹ , trombocytopenia, anemia, zmniejszona liczba płytek krwi ¹³	Agranulocytoza ²⁶		
<i>Zaburzenia układu odpornościowego</i>			Nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skórne)		Reakcja anafilaktyczna ⁵	
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>		Hiperprolaktynemia ¹⁵ , zmniejszenie stężenia całkowitej T ₄ ²⁴ , zmniejszenie	Zmniejszenie stężenia wolnej T ₃ ²⁴ , niedoczynność tarczycy ²¹		Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego	

		stężenia wolnej T ₄ ²⁴ , zmniejszenie stężenia całkowitej T ₃ ²⁴ , zwiększenie stężenia TSH ²⁴				
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zwiększenie stężenia trójglicerydów 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 stanu hiperglikemicznego ^{6, 30}	Hiponatremia ¹⁹ , cukrzyca ^{1, 5} , zaostrenie istniejącej cukrzycy	Zespół metaboliczny ²⁹		
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Nietypowe sny i koszmary senne, myśli i zachowania samobójcze ²⁰		Somnambulizm i związane z nim reakcje, takie jak mówienie przez sen oraz zaburzenie odżywiania związane ze snem		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Zawroty głowy ^{4, 16} , senność ^{2, 16} , ból głowy, objawy pozapiramidowe ^{1, 21}	Dyzartria	Napady drgawek ¹ , zespół niespokojnych nóg, dyskinezy późne ^{1, 5} , omdlenie ^{4, 16} , stan splątania			
<i>Zaburzenia serca</i>		Tachykardia ⁴ , kołatanie serca ²³	Wydłużenie odcinka QT ^{1, 12, 18} , Bradykardia ³²			Kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego
<i>Zaburzenia oka</i>		Niewyraźne widzenie				
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Niedociśnienie ortostacyjne ^{4, 16}		Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa ¹		Udar mózgu ³³

<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		<i>Duszność²³</i>	<i>Zapalenie błony śluzowej nosa</i>			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	<i>Suchość błony śluzowej jamy ustnej</i>	<i>Zaparcia, niestrawność, wymioty²⁵</i>	<i>Zaburzenia połykania⁷</i>	<i>Zapalenie trzustki¹, niedrożność jelit</i>		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		<i>Zwiększenie aktywności aminotransferazy alani nowej w surowicy (AlAT)³, zwiększenie aktywności gammaGT³</i>	<i>Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)³ w surowicy³</i>	<i>Żółtaczka⁵, zapalenie wątroby</i>		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>					<i>Obrzęk naczynioruchowy⁵, zespół Stevensa-Johnsona⁵</i>	<i>Toksyczno-rozplywna martwica naskórka, rumień wielopostaciowy, ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), zapalenie naczyń krwionośnych skóry</i>
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>					<i>Rabdomioliza</i>	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			<i>Zatrzymanie moczu</i>			
<i>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</i>						<i>Noworodkowy ze-</i>

						spół odstawienia leku ³¹
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			Zaburzenie sprawności seksualnej	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia cyklu miesiączkowego		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Objawy odstawienia (przerwania podawania) ^{1, 9}	Łagodna astenia, obrzęk obwodowy, drażliwość, gorączka		Złośliwy zespół neuroleptyczny ¹ , hipotermia		
<i>Badania diagnostyczne</i>				Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi ¹⁴		

(1) Patrz punkt 4.4.

(2) Senność może wystąpić zazwyczaj podczas pierwszych dwóch tygodni od rozpoczęcia przyjmowania produktu leczniczego i zwykle ustępuje w trakcie przewlekłego stosowania kwetiapiny.

(3) Obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT) (zmiany od wartości prawidłowych do ≥ 3 x górnej prawidłowej wartości w dowolnym czasie) oraz gamma-GT u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Te zmiany zwykle ustępowały 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 podczas początkowego okresu zwiększania dawki produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

(5) Oszacowane częstości działań niepożądanych pochodzą jedynie z danych porejestacyjnych dla kwetiapiny.

(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 przypadku.

(7) Zwiększenie częstości występowania utrudnień w połykaniu po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

(8) W oparciu o $> 7\%$ zwiększenie masy ciała w porównaniu z wyjściową. Występuje zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia u dorosłych.

(9) Najczęściej występującymi objawami odstawienia obserwowanymi w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość ich występowania zmniejszyła się znacząco po 1 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 frakcji LDL cholesterolu 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).

(12) Patrz tekst poniżej.

(13) Liczba płytek krwi $\leq 100 \times 10^9/L$ 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 lat): > 20 $\mu\text{g/L}$ ($> 869,56$ pmol/L) mężczyźni; > 30 $\mu\text{g/L}$

- (> 1304,34 pmol/L) kobiety w dowolnym czasie.
- (16) Mogą prowadzić do upadków.
- (17) Cholesterol frakcji HDL: < 40 mg/dL (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) Zgłoszenia te często występowały w przypadku tachykardii, zawrotów głowy, niedociśnienia ortostatycznego i (lub) istniejącej choroby serca lub układu oddechowego.
- (24) Na podstawie zmian od wartości prawidłowych do wartości potencjalnie istotnych klinicznie, w dowolnym czasie po rozpoczęciu badania i we wszystkich badaniach. Zmiany stężeń całkowitej T_4 , wolnej T_4 , całkowitej T_3 i wolnej T_3 były określone < 0,8 x LLN (pmol/L), a zmiana stężenia TSH jako > 5 mIU/L w dowolnym czasie.
- (25) Na podstawie zwiększonej częstości wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat).
- (26) Na podstawie zmiany liczby neutrofilów od $\geq 1,5 \times 10^9/L$ w warunkach wyjściowych do < $0,5 \times 10^9/L$ w dowolnym momencie podczas leczenia oraz na podstawie pacjentów z ciężką neutropenią (< $0,5 \times 10^9/L$) oraz wystąpienia zakażenia w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny (patrz punkt 4.4).
- (27) Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany liczby eozynofiliów są definiowane jako $\geq 1 \times 10^9$ komórek/L w dowolnym momencie.
- (28) Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany liczby krwinek białych (WBC) są definiowane jako $\leq 3 \times 10^9/L$ w dowolnym momencie.
- (29) Na podstawie raportów o działaniach niepożądanych dotyczących zespołu metabolicznego w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny.
- (30) U niektórych pacjentów w toku badań klinicznych obserwowano pogorszenie więcej niż jednego czynnika metabolicznego, którymi są: masa ciała, stężenie glukozy we krwi oraz stężenie lipidów we krwi (patrz punkt 4.4).
- (31) Patrz punkt 4.6.
- (32) Może wystąpić podczas lub krótko po rozpoczęciu leczenia i może mu towarzyszyć niedociśnienie tętnicze i (lub) omdlenie. Częstość jest oparta na raportach działań niepożądanych odnoszących się do bradykardii w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny.
- (33) W oparciu o jedno retrospektywne, nierandomizowane badanie epidemiologiczne.

Przypadki wydłużenia QT, arytmii komorowej, nagłej niewyjaśnionej śmierci, zatrzymania akcji serca oraz *torsades de pointes* zostały zgłaszane przy użyciu neuroleptyków i są uznawane za efekty klasy.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tych samych działań niepożądanych, które opisano powyżej u dorosłych. Poniżej podsumowano działania niepożądane, które mogą wystąpić częściej u dzieci i młodzieży (w wieku 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 ($\geq 1/10$), często ($> 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($> 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($> 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Zwiększenie stężenia prolaktyny ¹	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększony apetyt	
Zaburzenia układu nerwowego	Objawy pozapiramidowe ^{3,4}	Omdlenia
Zaburzenia naczyniowe	Wzrost ciśnienia tętniczego krwi ²	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersiowej		Zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podawania		Drażliwość ³

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

2. Na podstawie zmian powyżej klinicznie istotnych progów (przyjętych za kryteriami National Institutes of Health) lub zwiększenia o $> 20\ \text{mmHg}$ w odniesieniu do ciśnienia skurczowego lub o $> 10\ \text{mmHg}$ w odniesieniu do ciśnienia rozkurczowego podczas dowolnego pomiaru w dwóch krótkotrwałych (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

Na ogół zgłaszane objawy przedmiotowe i podmiotowe wynikały z nasilenia znanych działań farmakologicznych substancji czynnej, czyli była to senność, uspokojenie, tachykardia, niedociśnienie tętnicze i objawy wynikające z działania przeciwocholinergicznego.

Przedawkowanie może prowadzić do wydłużenia odstępu QT, napadów drgawkowych, 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 sercowo-naczyniowego mogą być bardziej narażeni na wystąpienie efektów przedawkowania (patrz punkt 4.4, Niedociśnienie ortostatyczne).

Postępowanie w wypadku przedawkowania

Brak specyficznej odtrutki dla kwetiapiny. W przypadkach ciężkich objawów, należy wziąć pod uwagę możliwość zażycia kilku leków; zalecane jest leczenie na oddziale intensywnej opieki medycznej, w tym utrzymanie drożności dróg oddechowych, zapewnienie odpowiedniej ilości tlenu i wentylacji oraz monitorowanie i podtrzymywanie czynności 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 fizostyginą 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 leku. Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego.

W wypadkach przedawkowania kwetiapiny odporne na leczenie niedociśnienie tętnicze powinno być leczone z zastosowaniem odpowiednich procedur, takich jak podawanie dożylnie płynów oraz (lub) leków sympatykomimetycznych. Należy unikać stosowania epinefryny i dopaminy, ponieważ stymulacja receptorów beta-adrenergicznych może nasilić niedociśnienie w przypadku blokady alfa indukowanej przez kwetiapinę.

Po przedawkowaniu kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu notowano tworzenie się bezoarów w żołądku; w dalszym postępowaniu z pacjentem zaleca się odpowiednią diagnostykę obrazową. Rutynowe płukanie żołądka może nie być skuteczne w usuwaniu bezoarów z powodu lepkiej konsystencji masy przypominającej gumę.

W niektórych przypadkach z powodzeniem dokonywano endoskopowego usunięcia bezoarów powstałych po przedawkowaniu leku.

Ścisły nadzór lekarski i monitorowanie należy prowadzić do czasu wyzdrowienia pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpsychotyczne; diazepiny, oksazepiny i tiazepiny, kod ATC: N05A H04

Mechanizm działania

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej aktywny metabolit obecny w osoczu ludzkim, norkwetiapina, oddziałują z wieloma receptorami neuroprzekaźnikowymi. Kwetiapina i norkwetiapina wykazują powinowactwo do receptorów serotoninowych (5HT₂) i receptorów dopaminowych D₁ i D₂ w mózgu. Uważa się, że za przeciwpsychotyczne właściwości kliniczne i małą częstość pozapiramidowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi odpowiada połączenie

antagonizmu wobec receptorów 5HT₂ i D₂ oraz bardziej wybiórcze działanie na receptory 5HT₂ niż D₂.

Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują znaczącego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, ale odznaczają się wysokim powinowactwem do receptorów histaminowych i α 1-adrenergicznych oraz mniejszym powinowactwem do receptorów α 2-adrenergicznych. Kwetiapina ma również niskie powinowactwo lub nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych, natomiast norkwetiapina ma umiarkowane do wysokiego powinowactwo do kilku receptorów muskarynowych, co może wyjaśnić efekty przeciwocholinergiczne (muskarynowe). Hamowanie czynnika transportującego noradrenalinę (NET) i częściowy agonizm względem 5HT_{1A} wywoływane przez norkwetiapinę mogą dodatkowo przyczyniać się do terapeutycznego efektu kwetiapiny jako przeciwdepresyjnego produktu leczniczego.

Działanie farmakodynamiczne

Kwetiapina wykazuje aktywność w testach aktywności przeciwpsychotycznej, takich jak test warunkowego unikania. Kwetiapina hamuje także działanie agonistów dopaminy, co można zbadać zarówno behawioralnie, jak i elektrofizjologicznie, oraz zwiększa stężenie metabolitów dopaminy, co jest neurochemicznym wskaźnikiem blokady receptorów D₂. Z badań przedklinicznych przewidujących wystąpienie objawów pozapiramidowych wynika, że kwetiapina jest odmienna od standardowych leków przeciwpsychotycznych i ma właściwości atypowe. Podczas przewlekłego stosowania kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów dopaminowych D₂. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie kataleptyczne po dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D₂. Podczas przewlekłego stosowania, kwetiapina wykazuje wybiórcze działanie na układ limbiczny, wywołując blokadę depolaryzacyjną szlaku mezolimbicznego, nie wpływając na zawierające dopaminę neurony układu nigrostriatalnego. Kwetiapina, po doraźnym i przewlekłym podawaniu, w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małp z rodzaju *Cebus* uwrażliwionych podawaniem haloperydolu lub nieleczonych wcześniej (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia

Skuteczność kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu schizofrenii wykazano w jednym 6-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów spełniających kryteria schizofrenii według DSM-IV oraz w jednym badaniu z przechodzeniem z kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu na kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu, kontrolowanym substancją czynną, z udziałem klinicznie stabilnych pacjentów ambulatoryjnych ze schizofrenią.

W badaniu z grupą kontrolną placebo, pierwszorzędowym punktem końcowym badania była zmiana oceny w skali PANSS w momencie ukończenia badania w porównaniu do oceny w chwili włączenia do badania. Stosowanie kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 400 mg na dobę, 600 mg na dobę i 800 mg na dobę skutkowało istotną statystycznie poprawą objawów psychotycznych w porównaniu z placebo. Działanie to było większe w przypadku stosowania dawek 600 mg i 800 mg w porównaniu z grupą otrzymującą 400 mg.

W 6-tygodniowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną, z oceną zamiany produktu leczniczego z tabletki o natychmiastowym uwalnianiu na tabletkę o przedłużonym uwalnianiu, pierwszorzędowym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, u których obserwowano brak skuteczności, np. którzy przegrali udział w badaniu z powodu braku skuteczności lub dla których całościowa ocena w skali PANSS zwiększyła się o 20% lub więcej od wizyty randomizacyjnej w porównaniu do którejkolwiek wizyty. U pacjentów, których stan ustabilizowano stosując kwetiapinę w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach od 400 do 800 mg, skuteczność leczenia była utrzymana po zmianie na równorzędną dawkę dobową kwetiapiny o przedłużonym stosowaniu stosowaną raz na dobę.

W długotrwałym badaniu klinicznym z udziałem ustabilizowanych pacjentów ze schizofrenią pozostających przez 16 tygodni na terapii podtrzymującej kwetiapiną, o przedłużonym uwalnianiu wykazano większą skuteczność w zapobieganiu nawrotom niż placebo. Szacowane ryzyko nawrotu po 6 miesiącach leczenia wynosiło 14,3% w grupie leczonej kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu do 68,2% w grupie otrzymującej placebo. Średnia dawka leku stosowana w badaniu

wynosiła 669 mg. Podczas leczenia kwetiapiną o przedłużonym uwalnianiu przez okres do 9 miesięcy (mediana 7 miesięcy) nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych. Szczególnie podczas długotrwałego stosowania kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu nie wzrosła liczba zgłaszanych działań niepożądanych dotyczących zespołu pozapiramidowego i zwiększenia masy ciała.

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe

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 łagodzeniu objawów maniakalnych w trzecim i dwunastym tygodniu leczenia. Znaczącą skuteczność kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo wykazano w kolejnym trzytygodniowym badaniu. Kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu podawana był w dawkach z zakresu od 400 do 800 mg na dobę, a średnia dawka wynosiła 600 mg na dobę. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny z sodu walproinianem lub litem w leczeniu ostrych, umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych przez 3 i 6 tygodni są ograniczone, jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez pacjentów. Dane z badań klinicznych wykazały, iż w 3. tygodniu występuje efekt addycyjny. Kolejne badanie kliniczne nie wykazało efektu addycyjnego w szóstym tygodniu leczenia.

W badaniu klinicznym, u pacjentów z epizodami depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym typu I lub II, kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu w dawce 300 mg na dobę wykazała większą skuteczność niż placebo w obniżeniu wartości w skali MADRS.

W dodatkowych czterech badaniach klinicznych dotyczących stosowania kwetiapiny, podczas 8-tygodniowej terapii u pacjentów z epizodami depresji o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I i II, stosowanie kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg, było znacząco skuteczniejsze niż placebo w odniesieniu do odpowiednich wartości: średnia poprawa według skali MADRS i odpowiedź zdefiniowana jako przynajmniej 50% poprawa całkowitego wyniku według skali MADRS w porównaniu do wartości wyjściowych. Nie stwierdzono różnicy odpowiedzi pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących kwetiapinę o natychmiastowym działaniu w dawce 300 mg i 600 mg.

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

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przeciwdziałania nawrotom, z oceną kwetiapiny 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 litem lub walproinianem.

W sześciotygodniowym badaniu randomizowanym u dorosłych pacjentów z ostrą manią, z zastosowaniem litu z kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo z kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, różnica w YMRS wskazuje poprawę o 2.8 punktu w grupie pacjentów z dodatkiem litu w stosunku do grupy stosującej dodatek placebo, a różnica w % respondentów (50% określono jako poprawę od wartości wyjściowych na YMRS) wyniosła 11% (79% w grupie pacjentów stosujących dodatek litu w porównaniu z pacjentami stosującymi dodatek placebo).

W jednym długotrwałym badaniu (do 2 lat stosowania) oceniającym przeciwdziałanie nawrotom u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, kwetiapina wykazała większą skuteczność w porównaniu z placebo w wydłużaniu czasu do nawrotu zmiennego nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego) u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym I typu. Zmiany nastrojów obserwowano u 91 pacjentów (22,5%) w grupie stosującej kwetiapinę, u 208 pacjentów (51,5%) w grupie placebo i u 95 (26,1%) w grupie leczonej litem.

U pacjentów, u których wystąpiła reakcja na terapię kwetiapiną, porównując dalsze leczenie kwetiapiną do zmiany terapii z kwetiapiny na lit, nie wydaje się by tej zmiany terapii towarzyszyło wydłużenie czasu do nawrotu zmienionego nastroju.

Ciężkie epizody depresyjne w dużej depresji (ang. major depressive disorder, MDD)

Dwa krótkotrwałe (6-tygodniowe) badania obejmowały pacjentów, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź na przynajmniej jeden lek przeciwdepresyjny. Kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 150 mg i 300 mg na dobę, podawana jako leczenie wspomagające do stosowanej terapii przeciwdepresyjnej (amitryptylina, bupropion, cytalopram, duloksetyna, escitalopram, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina lub wenlafaksyna) wykazał przewagę nad monoterapią lekiem przeciwdepresyjnym w łagodzeniu objawów depresyjnych, ocenioną przez poprawę ogólnych wyników w skali MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) (średnia zmiana w statystyce metodą najmniejszych kwadratów [LS] względem placebo: 2–3,3 punktu).

Nie oceniono długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. Jednakże, u pacjentów dorosłych ustalono długoterminową skuteczność oraz bezpieczeństwo monoterapii (patrz poniżej).

Opisane poniżej badania prowadzono przy użyciu kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu w monoterapii, jednak należy podkreślić, że kwetiapina jest wskazana wyłącznie do stosowania w leczeniu skojarzonym.

W trzech z czterech krótkoterminowych (do 8 tygodni) badań dotyczących stosowania kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu w monoterapii u pacjentów z dużą depresją, kwetiapina stosowana w dawkach 50 mg, 150 mg i 300 mg na dobę wykazała lepszą skuteczność niż placebo w łagodzeniu objawów depresyjnych, ocenioną przez obniżenie punktacji ogólnej w skali MADRS (średnia zmiana w statystyce metodą najmniejszych kwadratów [LS] względem placebo 2–4 punktów).

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

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

Bezpieczeństwo stosowania

W krótkotrwałych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych była podobna do częstości w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% w grupie kwetiapiny i 8,0% w grupie placebo; epizody manii w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym: 11,2% w grupie kwetiapiny i 11,4% w grupie placebo). W krótkotrwałych badaniach z grupą kontrolną placebo przeprowadzanych wśród pacjentów z dużą depresją i epizodami

depresyjnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego większy odsetek objawów pozapiramidowych był obserwowany u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo wśród pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do 3,8% w grupie placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo dotyczących monoterapii w dużej depresji, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% przy stosowaniu kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu i 3,2% w grupie placebo.

W krótkotrwałym badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo dotyczącym monoterapii u pacjentów podeszłym wieku z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu i 2,3% w grupie z placebo.

W przypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, jak i dużej depresji, częstość pojedynczych działań niepożądanych (np. akatyzji, zaburzeń pozapiramidowych, drżeń, dyskinezji, dystonii, niepokoju, mimowolnych skurczów mięśni, nadaktywności psychoruchowej i sztywności mięśni) nie była większa niż 4% w żadnej z badanych grup.

W krótkoterminowych badaniach z grupą kontrolną placebo (trwających od 3 do 8 tygodni) z ustalonymi dawkami (50 mg na dobę do 800 mg na dobę) zaobserwowano średnie zwiększenie masy ciała u pacjentów leczonych kwetiapiną w zakresie od 0,8 kg dla dawki dobowej 50 mg do 1,4 kg dla dawki dobowej 600 mg (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% dla dawki dobowej 400 mg (z mniejszym wzrostem dla dawki dobowej 600 i 800 mg), w porównaniu z 3,7% u pacjentów leczonych placebo.

Sześciotygodniowe badania z randomizacją z zastosowaniem litu i kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu w odniesieniu do placebo i kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych pacjentów chorujących na ciężką manię wykazały, iż jednoczesne stosowanie litu i kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu prowadziło do zwiększenia liczby zdarzeń niepożądanych (63% kwetiapina i lit, 48% kwetiapina o przedłużonym uwalnianiu i placebo). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wskazały większą częstość występowania objawów pozapiramidowych u pacjentów przyjmujących kwetiapinę i lit, 16,8% w porównaniu z pacjentami stosującymi kwetiapinę z placebo, 6,6%. Objawy te to głównie drżenie, raportowane u 15,6% pacjentów stosujących skojarzenie z litem, a u pacjentów stosujących skojarzenie z placebo 4,9%. Zgłoszenia dotyczące senności notowano częściej wśród pacjentów stosujących kwetiapinę z litem (12,7%) w porównaniu z pacjentami stosującymi kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu z placebo (5,5%). Dodatkowo u większego odsetka pacjentów (8,0%) leczonych z zastosowaniem kwetiapiny i litu nastąpiło zwiększenie masy ciała ($\geq 7\%$) na zakończenie badania w odniesieniu do grupy kontrolnej stosującej kwetiapinę i placebo (4,7%).

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

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo wśród pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otepiennych, częstość działań niepożądanych w postaci zaburzeń krążenia mózgowego na 100 pacjento-lat nie była większa w grupie stosującej kwetiapinę niż w grupie placebo.

We wszystkich krótkoterminowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/L$, częstość występowania przynajmniej raz zmiany liczby neutrofilów $< 1,5 \times 10^9/L$ wynosiła 1,9% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę w porównaniu do 1,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania zmian do $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ była taka sama (0,2%) u pacjentów otrzymujących kwetiapinę w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (z grupą kontrolną placebo, otwartych, z grupą kontrolną przyjmującą inny produkt leczniczy) u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/L$ częstość wystąpienia przynajmniej raz zmiany liczby neutrofilów $< 1,5 \times 10^9/L$ wynosiła 2,9% a do $< 0,5 \times 10^9/L$ wynosiła 0,21% u pacjentów leczonych kwetiapiną.

Leczenie kwetiapiną było związane, z zależnym od dawki, zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy. Częstość występowania zmian TSH wynosiła 3,2% w grupie otrzymującej kwetiapinę w porównaniu z 2,7% w grupie placebo. Częstość występowania wzajemnych, potencjalnie istotnych klinicznie zmian w stężeniach zarówno T_3 lub T_4 jak i TSH w tych badaniach była rzadka a obserwowane zmiany stężeń hormonów tarczycy nie wiązały się z klinicznymi objawami niedoczynności tarczycy. Zmniejszenie stężeń całkowitej i wolnej T_4 było największe w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia kwetiapiną, bez dalszego zmniejszania się ich w toku długoterminowego leczenia. W około $\frac{2}{3}$ wszystkich przypadków, przerwanie leczenia kwetiapiną było związane z odwróceniem efektu działania kwetiapiny na stężenie całkowitej i wolnej T_4 , niezależnie od czasu trwania leczenia.

Zaćma (zmętnienie soczewki)

W badaniu klinicznym z oceną ryzyka tworzenia się zaćmy u pacjentów stosujących kwetiapinę (200–800 mg na dobę) względem rysperydonu (2–8 mg) w leczeniu schizofrenii lub zaburzeń schizoafektywnych, odsetek pacjentów ze zwiększeniem zmętnienia soczewki po co najmniej 21 miesiącach ekspozycji był w grupie kwetiapiny nie większy (4%) niż w grupie rysperydonu (10%).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo kliniczne

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny w leczeniu zaburzeń maniakalnych oceniano w 3-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną placebo (n=284 pacjentów z USA, w wieku 10–17 lat). Około 45% populacji pacjentów miało dodatkowo zdiagnozowane ADHD. Ponadto, przeprowadzono 6-tygodniowe badanie z grupą kontrolną placebo dotyczące leczenia schizofrenii (n=222 pacjentów, w wieku 13–17 lat). W obydwu badaniach wykluczono pacjentów ze znanym brakiem reakcji na stosowanie kwetiapiny. Stosowanie kwetiapiny rozpoczęto od 50 mg na dobę i 2. dnia zwiększono do 100 mg na dobę; następnie dawka była zwiększana o 100 mg na dobę, do dawki docelowej (zaburzenia maniakalne – 400–600 mg na dobę; schizofrenia – 400–800 mg na dobę) podawanej w dawkach podzielonych 2 lub 3 razy na dobę.

W badaniach dotyczących zaburzeń maniakalnych, różnica w średniej zmianie w statystyce metodą najmniejszych kwadratów (LS) w odniesieniu do wartości wyjściowej w skali Young Mania Rating Scale (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 z grupą kontrolną placebo.

W badaniu dotyczącym schizofrenii, różnica średniej zmiany w statystyce metodą najmniejszych kwadratów (LS) w odniesieniu do wartości wyjściowej w skali Positive and Negative Syndrome Scale (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 małe (400 mg na dobę) ani duże (800 mg na dobę) dawki kwetiapiny nie wykazały lepszej skuteczności niż placebo pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź, zdefiniowaną jako $\geq 30\%$ obniżenie w odniesieniu do wartości wyjściowych w skali PANSS. Zarówno w zaburzeniach maniakalnych, jak i schizofrenii stosowanie większych dawek skutkowało liczbowo mniejszym odsetkiem odpowiedzi.

W trzecim krótkoterminowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo w monoterapii kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu, nie wykazano skuteczności u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat) z epizodami depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym.

Brak dostępnych danych dotyczących podtrzymania działania lub zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

Bezpieczeństwo stosowania

W opisanych powyżej krótkotrwałych badaniach klinicznych dotyczących stosowania kwetiapiny z udziałem dzieci i młodzieży, częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 12,9% w ramieniu aktywnym i 5,3% w grupie z placebo w badaniu dotyczącym schizofrenii, 3,6% w ramieniu aktywnym i 1,1% w grupie z placebo w badaniu dotyczącym epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego i 1,1% w ramieniu aktywnym i 0% w grupie z placebo w badaniu dotyczącym epizodów depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym. Częstość objawów zwiększenia masy ciała $\geq 7\%$ w stosunku do masy wyjściowej wynosiła 17% w ramieniu aktywnym i 2,5% w grupie z placebo w badaniu dotyczącym schizofrenii i epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego oraz 13,7% w ramieniu aktywnym i 6,8% w grupie z placebo w badaniu dotyczącym epizodów depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym. Częstość zdarzeń związanych z samobójstwem wynosiła 1,4% w ramieniu aktywnym i 1,3% w grupie z placebo w badaniu dotyczącym schizofrenii, 1 % w ramieniu aktywnym i 0% w grupie z placebo w badaniu dotyczącym epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego oraz 1,1% w ramieniu aktywnym i 0% w grupie z placebo w badaniu dotyczącym epizodów depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym. Podczas przedłużonego badania obserwacyjnego przeprowadzonego po leczeniu w badaniu dotyczącym depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym, zgłoszono dwa dodatkowe zdarzenia związane z samobójstwem u dwóch pacjentów; jeden z pacjentów stosował kwetiapinę gdy wystąpiło zdarzenie.

Bezpieczeństwo długoterminowe

26-tygodniowe, otwarte, przedłużone fazy badań klinicznych dotyczących stosowania krótkoterminowego (n=380 pacjentów), w których kwetiapina podawana była w zmiennych dawkach w zakresie od 400 do 800 mg na dobę, dostarczyły dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania. U dzieci i młodzieży obserwowano wysokie ciśnienie tętnicze oraz zwiększony apetyt, częściej niż u pacjentów dorosłych informowano też o objawach pozapiramidowych i zwiększeniu stężenia prolaktyny (patrz punkty 4.4 i 4.8).

W odniesieniu do zwiększenia masy ciała, skorygowany o wartości związane z normalnym rozwojem w dłuższym okresie czasu, wzrost standardowego odchylenia o minimum 0,5 w odniesieniu do wartości wyjściowych według skali BMI był używany jako miara zmian klinicznie istotnych; 18,3% pacjentów stosujących kwetiapinę przez co najmniej 26 tygodni spełniło powyższe kryterium.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

W badaniu z oceną wpływu pokarmu na biodostępność kwetiapiny stwierdzono, że pokarm bogaty w tłuszcze powodował znaczące statystycznie zwiększenie C_{max} i AUC kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu o odpowiednio 50% i 20%. Nie można wykluczyć, że wpływ posiłków wysokotłuszczowych na produkt leczniczy może być większy. Porównując, lekki posiłek nie wywierał znaczącego wpływu na C_{max} lub AUC kwetiapiny. Zaleca się, żeby kwetiapina w postaci o przedłużonym uwalnianiu przyjmowana była raz na dobę bez pokarmu.

Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

Metabolizm

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Substancja macierzysta stanowi mniej niż 5% niezmienionego materiału związanego z lekiem wykrywanego w moczu lub w stolcu, po podaniu kwetiapiny znakowanej promieniotwórczo, Badania *in vitro* wykazały, że głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest izoenzym CYP 3A4. Norkwetiapina jest formowana i eliminowana głównie przez izoenzym CYP 3A4.

Ustalono, że kwetiapina i poszczególne metabolity (w tym norkwetiapina) są słabymi inhibitorami aktywności *in vitro* ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Zahamowanie *in vitro* cytochromu CYP obserwowane było jedynie w stężeniach około 5 do 50 razy większych niż obserwowane u ludzi w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na dobę. Na podstawie wyników badań *in vitro*, mało prawdopodobne jest, 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 indukować enzymy cytochromu P450. Jednak w specyficznym badaniu interakcji u pacjentów z zaburzeniami psychiatrycznymi nie obserwowano zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

Eliminacja

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

Szczególne grupy pacjentów

Płeć

Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny nie różnią się u mężczyzn i kobiet.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m²), jednak poszczególne wartości klirensu mieściły się w zakresie właściwym dla pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne zebrano u 9 dzieci w wieku od 10 do 12 lat oraz u 12 młodych osób, które poddane były terapii stałą dawką 400 mg kwetiapiny stosowanej dwa razy na dobę. W stanie stacjonarnym, zależne od dawki stężenie w osoczu związku macierzystego, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (10–17 lat) było zbliżone do obserwowanego u pacjentów dorosłych, jednakże C_{max} u dzieci obserwowane było na poziomie wyższego końca zakresu obserwowanego u dorosłych. AUC i C_{max} aktywnego metabolitu, norkwetiapiny, były wyższe i wynosiły odpowiednio około 62% i 49% u dzieci (10–12 lat) i około 28% i 14% u młodzieży (13–17 lat), w porównaniu z dorosłymi.

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro* badaniach dotyczących genotoksyczności nie obserwowano działania genotoksycznego. U zwierząt laboratoryjnych przy poziomie ekspozycji mającym znaczenie kliniczne obserwowano poniższe zaburzenia, które dotychczas nie zostały potwierdzone w długotrwałych badaniach klinicznych:

u szczurów obserwowano złoże barwnikowe w tarczycy; u małp *Cynomolgus* hipertrofię komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego, zmniejszenie stężenia T_3 , zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby białych i czerwonych krwinek; u psów zmętnienie rogówki i zaćmę (patrz też punkt 5.1).

W badaniu toksyczności względem zarodka i płodu na królikach odnotowano zwiększoną częstotliwość występowania przypadków zgięcia nadgarstka/stawu skokowego u płodów. Ten efekt wystąpił w połączeniu z jawnymi efektami u matki, jak np. zmniejszenie przyrostu masy ciała. Efekty te były widoczne przy ekspozycji matki na dawki podobne lub nieco większe niż maksymalna dawka terapeutyczna u ludzi.

Znaczenie tej obserwacji dla ludzi nie jest znane.

W badaniu wpływu na płodność szczurów zaobserwowano nieznaczne obniżenie płodności samców i zmniejszenie liczby ciąży rzekomej, przedłużający się okres międzyrujowy (*diestrus*), zwiększone odstępy pomiędzy kolejnymi kopulacjami i obniżona liczba ciąży. Zaobserwowane działania związane są z podwyższeniem stężenia prolaktyny i nie mają bezpośredniego przełożenia na ludzi, ze względu na różnice gatunkowe w hormonalnej kontroli rozrodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)

Laktoza

Magnezu stearynian

Maltoza

Talk

Otoczka

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1)

Trietylu cytrynian

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

Pinexet SR, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu pakowane są w tekturowe pudełko zawierające odpowiednią liczbę blistrów z białej, nieprzezroczystej folii PVC/PCTFE/Aluminium oraz ulotkę dla pacjenta.

Wielkości opakowań: 10, 30 i 60 tabletek.

Pinexet SR, 150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu pakowane są w tekturowe pudełko zawierające odpowiednią liczbę blistrów z białej, nieprzezroczystej folii PVC/PCTFE/Aluminium oraz indukcyjnej warstwy uszczelniającej, zawierające odpowiednią liczbę tabletek oraz ulotkę dla pacjenta.

Wielkości opakowań: 10, 30 i 60 tabletek.

Pinexet SR, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu pakowane są w tekturowe pudełko zawierające odpowiednią liczbę blistrów z białej, nieprzezroczystej folii PVC/PCTFE/Aluminium oraz ulotkę dla pacjenta.

Wielkości opakowań: 10, 30 i 60 tabletek.

Pinexet SR, 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu pakowane są w tekturowe pudełko zawierające odpowiednią liczbę blistrów z białej, nieprzezroczystej folii PVC/PCTFE/Aluminium oraz ulotkę dla pacjenta.

Wielkości opakowań: 10, 30 i 60 tabletek.

Pinexet SR, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu pakowane są w tekturowe pudełko zawierające odpowiednią liczbę blistrów z białej, nieprzezroczystej folii PVC/PCTFE/Aluminium oraz ulotkę dla pacjenta.

Wielkości opakowań: 10, 30 i 60 tabletek.

Pinexet SR, 600 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu pakowane są w tekturowe pudełko zawierające odpowiednią liczbę blistrów z białej, nieprzezroczystej folii PVC/PCTFE/Aluminium oraz ulotkę dla pacjenta.

Wielkości opakowań: 10, 30 i 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO