Pinexet *(Quetiapinum)*. **Skład i postać:** 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. 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. **Wskazania:** 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. **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 dobowa 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 dobowa 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 dobowa 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 dobowa 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. 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. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Jednoczesne stosowanie inhibitorów układu cytochromu P450 3A4, takich jak: inhibitory proteazy wirusa HIV, leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon . **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** 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 , 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. 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 . Objawy pozapiramidowe W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych ze stosowaniem kwetiapiny była związana zwiększona, w porównaniu z placebo, częstość objawów pozapiramidowych (ang. Extrapyramidal Syndrome, EPS), u pacjentów dorosłych leczonych z powodu epizodów depresyjnych ciężkich w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych . Ze stosowaniem kwetiapiny związane było występowanie akatyzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub denerwującym niepokojem ruchowym i przymusem poruszania się, czemu często towarzyszyła niemożność siedzenia lub stania w spokojnym bezruchu. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego zaburzenia jest największe w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których pojawią się takie objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe. Dyskinezy późne W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych dyskinez późnych należy rozważyć zmniejszenie dawki produktu lub przerwanie leczenia kwetiapiną. Objawy dyskinez późnych mogą się pogłębić lub nawet pojawić się po zakończeniu leczenia. Senność i zawroty głowy: Z leczeniem kwetiapiną jest związane występowanie senności i podobnych objawów, takich jak uspokojenie. 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, 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, płeć męska). Napady padaczki W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy częstości występowania napadów padaczki u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Nie są dostępne żadne dane dotyczące częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów z padaczką w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z padaczką w wywiadzie. Złośliwy zespół neuroleptyczny: Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego jest związane z leczeniem lekami przeciwpsychotycznymi, w tym również kwetiapiną. 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. Ciężka neutropenia i agranulocytoza W badaniach klinicznych kwetiapiny zgłaszano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów<0,5 x 109/l). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Brak dowodów na zależność zjawiska od dawki. W praktyce klinicznej w okresie porejestracyjnym 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 x 109/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 x 109/l). 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 przeciwcholinergiczne (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 przeciwcholinergicznym i w przypadku przedawkowania. Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących leki o działaniu przeciwcholinergicznym (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. Interakcje: 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 .Hiperglikemia: Hiperglikemia i (lub) rozwój lub zaostrzenie cukrzycy, sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką zgłaszano rzadko; w

niektórych przypadkach nastąpił zgon pacjenta. 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. 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 oraz po przedawkowaniu . 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 . Kardiomiopatia i zapalenie mięśnia sercowego: W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki kardiomiopatii i zapalenia mięśnia sercowego . U pacjentów, u których podejrzewa się kardiomiopatię lub zapalenie mięśnia sercowego należy rozważyć przerwanie leczenia kwetiapiną. 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. Nadużywanie: Odnotowano przypadki nadużywania kwetiapiny. Należy zachować ostrożność stosując kwetiapinę u pacjentów z uzależnieniem od leków lub alkoholu. Pacjenci w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu 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 kwetiapiną 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 kwetiapiną zgłaszano występowanie zaburzeń połykania. 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 , 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 żylnej 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, 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 . 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”. **Działania niepożądane:** Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia kwetiapiną (≥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 , zgodnie z zaleceniami CIOMS III Working Group 1995. Działania niepożądane związane z leczeniem kwetiapiną: Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowana jest następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<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. Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Zmniejszona zawartość hemoglobiny [22;] Leukopenia[1,28], zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie liczby eozynofilów[28]; Neutropenia[1], małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi[13]; Agranulocyt oza[26]. Zaburzenia układu immunologicznego: Nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skórne); Reakcja anafilaktyczna[5]. Zaburzenia endokrynologiczne: Hiperprolaktynemia[15], zmniejszenie stężenia całkowitej T4[24], zmniejszenie stężenia wolnej T4[24], zmniejszenie stężenia całkowitej T[3][24], zwiększenie stężenia TSH[24], Zmniejszenie stężenia wolnej T[3][24], niedoczynność tarczycy[21]; Nieadekwatne wydzielanie hormonu antydiuretycznego. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Zwiększenie stężenia triglicerydów 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]. Zaburzenia psychiczne: Dziwaczne sny i koszmary senne, wyobrażenia samobójcze i zachowania Samobójcze[20]; Somnambulizm oraz pokrewne reakcje i zachowania, takie jak mówienie przez sen oraz zaburzenia odżywiania związane ze snem. Zaburzenia układu nerwowego: Zawroty głowy[4],[16], senność[2],[16], ból głowy, objawy pozapiramidowe[1],[21]; Dyzartria Padaczka (napady drgawkowe)[1], zespół niespokojnych nóg, dyskineza późna[1],[5], omdlenie[4],[16][12]. Zaburzenia serca: Częstoskurcz[4], kołatanie serca[23],Wydłużenie odstępu QT[1],[12],[18], rzadkoskurcz[32]; Kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego.Zaburzenia oka: Niewyraźne widzenie. Zaburzenia naczyniowe: Niedociśnienie ortostatyczne[4],[16], Żylna choroba zakrzepowo zatorowa[1]. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Duszność[23]; Zapalenie błony śluzowej nosa. Zaburzenia żołądka i jelit: Suchość w jamie ustnej; Zaparcia,

niestrawność, wymioty[25]; Zaburzenia połykania[7]; Zapalenie trzustki[1], niedrożność jelit. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy[3], zwiększenie stężenia gamma-GT w surowicy[3]; Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AST) w surowicy[3]; Żółtaczka[5], zapalenie wątroby. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Obrzęk naczynioruchowy[5], zespół Stevensa-Johnsona[5]; Toksyczna rozpływna martwica naskórka, rumień wielopostaciowy, wysypka z eozynofilią i objawami układowymi DRESS), zapalenie naczyń krwionośnych skóry. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Rabdomioliza. Zaburzenia nerek i dróg moczowych: Zatrzymanie Moczu[13]. Ciąża, połóg i okres okołoporodowy: Noworodkowy zespół odstawienia[31]. Zaburzenia układu rozrodczego i Piersi: Zaburzenie sprawności seksualnej; Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia cyklu miesiączkowego. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania; Objawy odstawienia[1],[9]; Łagodna astenia, obrzęk obwodowy, drażliwość, wysoka gorączka; Złośliwy zespół neuroleptyczny[1], hipotermia. Badania diagnostyczne; Zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi[14]. [1] patrz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania [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 α1, może często powodować niedociśnienie ortostatyczne związane z zawrotami głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów z omdleniami, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). [5] Częstość występowania tych działań niepożądanych wyliczono tylko na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu. [6] Stężenie glukozy we krwi na czczo ≥126 mg/dl (≥7,0 mmol/l) lub stężenie glukozy we krwi nie na czczo ≥200 mg/dl (≥11,1 mmol/l) przynajmniej w jednym badaniu. [7] Zwiększenie częstości występowania utrudnień w połykaniu po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu 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 (≥2,258 mmol/l) (pacjenci ≥18 lat) lub ≥150 mg/dl (≥1,694 mmol/l) (pacjenci <18 lat) przynajmniej w jednym badaniu. [11] Stężenie cholesterolu ≥240 mg/ml (≥6,2064 mmol/l) (pacjenci ≥18 lat) lub ≥200 mg/dl (≥5,172 mmol/l) (pacjenci <18 lat) przynajmniej w jednym badaniu. Zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o ≥30 mg/ml (≥0,769 mmol/l) obserwowano bardzo często. Średnia zmiana u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie, wyniosła 41,7 mg/ml (≥1,07mmol/l). [12] Patrz tekst poniżej. [13] Liczba płytek ≤100 x 109/l przynajmniej w jednym badaniu. [14] Na podstawie danych z raportów z badań klinicznych dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych, odnoszących się do zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi niezwiązanego z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego. [15] Stężenia prolaktyny (pacjenci >18 roku życia): >20 µg/l (>869,56 mmol/l) mężczyźni; >30 µg/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..[21]wlasciwości farmakodynamiczne. [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 odchyleń od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany całkowitej T4, wolnej T4, całkowitej T3 oraz wolnej T3 są definiowane jako <0,8 x dolnej granicy normy (pmol/l), a zmiana stężenia TSH jako >5 mIU/l w dowolnym momencie. [25] Na podstawie zwiększonej częstości występowania wymiotów u pacjentów w wieku podeszłym (w wieku ≥65 lat). [26]Na podstawie zmiany liczby neutrofilów od ≥1,5 x 109/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 . [27] Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany liczby eozynofilów są definiowane jako >1 x 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 . [31] Patrz wpły na płodnośc i ciazę. [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. evere 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. 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 Właściwości farmakodynamiczne. 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. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Numery pozwoleń : Pinexet 25 mg: Pozwolenie nr 16892 Pinexet 100 mg: Pozwolenie nr 16893 Pinexet 200 mg: Pozwolenie nr 16895 Pinexet 300 mg: Pozwolenie nr 16896. Lek wydawany na podstawie recepty. Ceny urzędowe detaliczne leku Pinexet: 100 mg x 60 tabl. powl.; 200 mg x 60 tabl. powl.; 25 mg x 30 tabl. powl.; 300 mg x 60 tabl. powl. wynoszą w PLN odpowiednio: 50,35; 95,14; 7,86; 138,11. Kwoty dopłaty pacjenta (<1>Schizofrenia; <2>Choroba afektywna dwubiegunowa) wynoszą w PLN odpowiednio: 8,01; 7,27; 5,37; 6,30.