

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symquel XR, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Symquel XR, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Symquel XR, 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Symquel XR, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 140,925 mg laktozy jednowodnej.

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 40,70 mg laktozy jednowodnej.

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 61,05 mg laktozy jednowodnej.

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 81,40 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

50 mg

Brzoskwiniowe, okrągłe, obustronnie wypukłe, powlekane tabletki z wytłoczonym napisem „Q50” po jednej stronie i gładkie po drugiej.

Uwaga: Średnica tabletki wynosi $11,2 \pm 0,2$ mm

200 mg

Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe, powlekane tabletki z wytłoczonym napisem „I2” po jednej stronie i gładkie po drugiej.

Uwaga: Średnica tabletki wynosi $9,60 \pm 0,20$ mm

300 mg

Jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe, powlekane tabletki z wytłoczonym napisem „Q300” po jednej stronie i gładkie po drugiej.

Uwaga: Średnica tabletki wynosi $11,20 \pm 0,20$ mm

400 mg

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe, powlekane tabletki z wytłoczonym napisem „I4” po jednej stronie i gładkie po drugiej.

Uwaga: Średnica tabletki wynosi $12,82 \pm 0,20$ mm

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Symquel XR wskazany jest w:

- leczeniu schizofrenii,
- leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego:
 - w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego,
 - w leczeniu epizodów ciężkiej depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego,
 - w zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych lub depresyjnych u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną,
- leczeniu skojarzonym epizodów ciężkiej depresji u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi (ang. Major Depressive Disorder, MDD), jeśli odpowiedź na monoterapię przeciwdepresyjną była niewystarczająca (patrz punkt 5.1). Przed rozpoczęciem leczenia, lekarz powinien wziąć pod uwagę profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Symquel XR (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dla każdego wskazania schemat dawkowania jest inny. Należy dopilnować, aby pacjent otrzymał dokładne informacje dotyczące dawkowania, w zależności od jego choroby.

Produkt leczniczy Symquel XR powinien być podawany raz na dobę, bez pokarmu. Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich dzielić, żuć ani kruszyć.

Dorośli

Leczenie schizofrenii i umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego

Produkt leczniczy Symquel XR należy podawać przynajmniej jedną godzinę przed posiłkiem. Dobowa dawka początkowa wynosi 300 mg w 1. dniu i 600 mg w 2. dniu. Zalecana dawka wynosi 600 mg na dobę, jednakże w klinicznie uzasadnionych przypadkach dawkę można zwiększyć do 800 mg na dobę. Dawkę należy dostosować w zakresie dawek skutecznych od 400 mg do 800 mg na dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie. W leczeniu podtrzymującym w schizofrenii dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Leczenie ciężkich epizodów depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego

Produkt leczniczy Symquel XR powinien być stosowany przed snem. Przez pierwsze cztery dni leczenia, stosuje się odpowiednio dawki dobowe wynoszące: 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 zaobserwowano dodatkowych korzyści ze stosowania produktu w dawce 600 mg w porównaniu z dawką 300 mg (patrz punkt 5.1). W pojedynczych przypadkach korzystne może być stosowanie dawki 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Badania kliniczne wykazały, że w przypadku zaburzeń tolerancji u poszczególnych pacjentów, można rozważyć zmniejszenie dawki do dawki minimalnej 200 mg.

Zapobieganie nawrotom w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym

W celu zapobiegania nawrotom epizodów maniakalnych, maniakalno-depresyjnych lub depresyjnych u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie produktem leczniczym Symquel XR w leczeniu ostrych zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, należy kontynuować stosowanie produktu leczniczego Symquel XR w tej samej dawce przyjmowanej przed snem. Dawkę produktu leczniczego Symquel XR można dostosować, w zależności od uzyskanej reakcji klinicznej i tolerancji

danego pacjenta, w zakresie od 300 do 800 mg na dobę. Ważne, aby w leczeniu podtrzymującym stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku.

Leczenie wspomagające epizodów ciężkiej depresji u pacjentów z MDD

Produkt leczniczy Symquel XR należy stosować przed snem. Dawka dobową na początku leczenia wynosi 50 mg w dniu 1. i 2. i 150 mg w dniach 3. i 4. Działanie przeciwdepresyjne obserwowano w krótkotrwałych badaniach z zastosowaniem leczenia wspomagającego w dawce dobowej 150 mg i 300 mg (łącznie z amitryptyliną, bupropionem, cytalopramem, duloksetyną, escitalopramem, fluoksetyną, paroksetyną, sertralina i wenlafaksyną – patrz punkt 5.1) oraz w krótkotrwałych badaniach z kwetiapiną w monoterapii w dawce 50 mg na dobę. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego w większych dawkach. Dlatego lekarz powinien zapewnić stosowanie najmniejszej skutecznej dawki, rozpoczynając leczenie od dawki 50 mg na dobę. Potrzeba zwiększenia dawki ze 150 do 300 mg na dobę powinna być oparta na indywidualnej ocenie stanu pacjenta.

Zmiana leczenia z kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu

W celu ułatwienia dawkowania pacjentom stosującym kwetiapinę, w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach podzielonych, możliwa jest zmiana terapii na produkt leczniczy Symquel XR w równoważnej całkowitej dawce dobowej przyjmowanej raz na dobę. Konieczne może być indywidualne dostosowanie dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

U pacjentów w podeszłym wieku z ciężkimi epizodami depresji w przebiegu zaburzenia depresyjnego MDD, dawkowanie należy rozpocząć od 50 mg na dobę w dniach od 1. do 3., zwiększając do 100 mg na dobę dnia 4. i do 150 mg na dobę dnia 8. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, rozpoczynając leczenie od 50 mg na dobę. Jeśli w oparciu o indywidualną ocenę stanu pacjenta trzeba zwiększyć dawkę do 300 mg na dobę, nie należy wprowadzać tej dawki przed 22. dniem leczenia.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat z epizodami depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Symquel XR nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej. Dane dostępne z kontrolowanych placebo badań klinicznych przedstawiono w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego produkt leczniczy Symquel XR należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie leczenia. Zalecana dawka początkowa u takich pacjentów wynosi 50 mg na dobę. Dawkę tę należy zwiększać o 50 mg na dobę, aż do osiągnięcia dawki skutecznej, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy wirusa HIV, azolowe leki przeciwgrzybicze, erytromycyna, klarytromycyna lub nefazodon jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Symquel XR stosowany jest w różnych wskazaniach, profil bezpieczeństwa leku należy oceniać w odniesieniu do indywidualnego rozpoznania u danego pacjenta i stosowanej dawki.

Nie ustalono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania długotrwałego leczenia wspomagającego u pacjentów z epizodami ciężkiej depresji, chociaż badano długotrwałą skuteczność i bezpieczeństwo w monoterapii u dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania kwetiapiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne z zastosowaniem kwetiapiny wykazały, że poza znanym profilem bezpieczeństwa określonym u dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane występowały z większą częstością u dzieci i młodzieży niż u dorosłych (zwiększony apetyt, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa i omdlenia) lub mogły mieć inne następstwa u dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe i drażliwość) oraz stwierdzano objaw nieobserwowany wcześniej u dorosłych (wzrost ciśnienia tętniczego krwi). Zaobserwowano również zmiany w wynikach badań czynności tarczycy u dzieci i młodzieży.

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

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży stosowanie kwetiapiny wiązało się ze zwiększoną częstością (w porównaniu z placebo) występowania objawów pozapiramidowych (EPS), u pacjentów ze schizofrenią, epizodami maniakałnymi i depresją w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (patrz punkt 4.8).

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej remisji. Poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej i, w związku z tym, pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może zwiększać się we wczesnej fazie poprawy stanu klinicznego pacjenta. Dodatkowo, lekarz powinien rozważyć możliwe ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym przerwaniu stosowania kwetiapiny, ze względu na znane czynniki ryzyka związane z leczoną chorobą.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywana jest kwetiapina, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto, zaburzenia te mogą współwystępować z epizodami ciężkiej depresji. Dlatego podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy zachować te same środki ostrożności, co podczas leczenia pacjentów z epizodami ciężkiej depresji.

Wiadomo, że pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub u których występowały nasilone myśli samobójcze przed rozpoczęciem leczenia, należą do grupy zwiększonego ryzyka

wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych związanych z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat.

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, na zachowania lub myśli samobójcze oraz nietypowe zmiany w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia – o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

W krótkoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z epizodami ciężkiej depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego stwierdzono zwiększone ryzyko zachowań samobójczych u młodych pacjentów (w wieku poniżej 25 lat), leczonych kwetiapiną w porównaniu z otrzymującymi placebo (odpowiednio 3,0% wzgl. 0%). W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi (MDD) częstość występowania zachowań samobójczych u młodych pacjentów (poniżej 25 lat) wynosiła 2,1% (3/144) dla kwetiapiny i 1,3% (1/75) dla placebo. Wyniki populacyjnego retrospektywnego badania dotyczącego stosowania kwetiapiny w leczeniu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi wykazały zwiększone ryzyko samookaleczenia i samobójstwa u pacjentów w wieku od 25 do 64 lat, bez wcześniejszych przypadków samookaleczenia podczas przyjmowania kwetiapiny z innymi lekami przeciwdepresyjnymi.

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 w czasie rozpoczynania leczenia oceniać parametry metaboliczne pacjentów, a w trakcie leczenia powinny być regularnie wykonywane badania kontrolne pod kątem ewentualnych zmian tych parametrów. W razie pogorszenia tych parametrów, należy postępować odpowiednio do stanu klinicznego pacjenta (patrz również punkt 4.8).

Objawy pozapiramidowe

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów, stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością objawów pozapiramidowych (ang. *Extrapyramidal Syndrome*, EPS) w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych z powodu epizodów ciężkiej depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego i ciężkich zaburzeń depresyjnych (patrz punkt 4.8 i 5.1).

Stosowaniu kwetiapiny towarzyszy rozwój akatyzi, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub niepokojącym uczuciem pobudzenia psychoruchowego i potrzebą bycia często w ruchu, czemu towarzyszy niemożliwość siedzenia lub stania w miejscu. Objawy te są bardziej prawdopodobne w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły te objawy, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

Dyskinezy późne

Jeśli wystąpią podmiotowe i przedmiotowe objawy dyskinez późnych, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kwetiapiny. Objawy dyskinez późnych mogą się nasilić lub nawet pojawić się dopiero po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Senność i zawroty głowy

Leczenie kwetiapiną jest związane z występowaniem senności i podobnych objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych u pacjentów z depresją w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego i ciężkich zaburzeń depresyjnych, objawy te pojawiały się zazwyczaj w czasie pierwszych trzech dni leczenia i miały przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt

przez okres minimum 2 tygodni od pojawienia się senności lub do czasu zmniejszenia objawów; może być wskazane rozważenie przerwania leczenia.

Niedociśnienie ortostatyczne

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 poznania reakcji organizmu na możliwe działanie produktu leczniczego.

Kwetiapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyniowymi mózgu, a także w przypadku innych stanów predysponujących do niskiego ciśnienia tętniczego. W razie wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego należy rozważyć zmniejszenie albo bardziej stopniowe dostosowywanie dawki. Dotyczy to szczególnie pacjentów z rozpoznaną chorobą układu krążenia.

Zespół bezdechu sennego

U pacjentów leczonych kwetiapiną zgłaszano przypadki zespołu bezdechu sennego. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze hamujące czynność ośrodkowego układu nerwowego i u których w wywiadzie stwierdzono bezdech senny lub występuje jego ryzyko (osoby z nadwagą lub otyłością oraz mężczyźni).

Drgawki

W badaniach klinicznych nie wykazano różnicy w częstości występowania drgawek u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Brak danych dotyczących przypadków występowania drgawek u osób z drgawkami w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpсихотycznych, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego jest związane z leczeniem lekami przeciwpсихотycznymi, w tym również kwetiapiną (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej. W razie wystąpienia objawu, należy przerwać leczenie kwetiapiną i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia i agranulocytoza

W badaniach klinicznych z kwetiapiną stwierdzano ciężką neutropenię (liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Brak dowodów na zależność występowania neutropenii od przyjmowanej dawki. Niektóre przypadki w okresie po wprowadzeniu kwetiapiyny do obrotu zakończyły się zgonem. Możliwymi czynnikami ryzyka neutropenii są: wcześniejsza mała liczba białych krwinek oraz polekowa neutropenia w wywiadzie. Jednak zdarzało się również, że neutropenia wystąpiła u pacjentów bez wcześniejszych czynników ryzyka. U pacjentów, u których liczba neutrofilów jest mniejsza niż $1,0 \times 10^9/l$, stosowanie kwetiapiyny należy przerwać. Pacjentów tych należy obserwować, czy nie występują u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażenia, a także należy kontrolować liczbę neutrofilów (do czasu, aż przekroczy ona wartość $1,5 \times 10^9/l$), patrz punkt 5.1.

Możliwość neutropenii należy brać pod uwagę u pacjentów, u których pojawiło się zakażenie lub gorączka, zwłaszcza jeśli nie stwierdza się u nich jawnego czynnika (czynników) predysponującego. Należy wówczas postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną.

Pacjentom należy zalecić natychmiastowe zgłaszanie objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych wskazujących na agranulocytozę lub zakażenie (jak gorączka, osłabienie, letarg lub ból gardła), które wystąpią w dowolnym czasie trwania leczenia kwetiapiną. U tych pacjentów należy niezwłocznie oznaczyć liczbę krwinek białych i bezwzględną liczbę neutrofilów, zwłaszcza jeśli nie stwierdza się u nich czynników sprzyjających opisanym zaburzeniom.

Skutki działania przeciwocholinergicznego (objawy muskarynowe)

Norkwetiapina, aktywny metabolit kwetiapiny, wykazuje umiarkowane do wysokiego powinowactwo do kilku podtypów receptorów muskarynowych. Jest to przyczyną działań niepożądanych wynikających z działania przeciwocholinergicznego w przypadku stosowania kwetiapiny w zalecanych dawkach, stosowania razem z innymi produktami leczniczymi o działaniu cholinolitycznym i po przedawkowaniu.

Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących produkty lecznicze o działaniu cholinolitycznym (muskarynowym). Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z aktualnym rozpoznaniem lub występującym wcześniej zastoje mocz, istotnym klinicznie rozrostem gruczołu krokowego, niedrożnością jelit lub podobnymi zaburzeniami, ze zwiększeniem ciśnienia śródgałkowego lub z jaskrą z wąskim kątem przesączania (patrz punkty 4.5, 4.8, 5.1 i 4.9).

Interakcje

Patrz także punkt 4.5.

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

Masa ciała

U pacjentów przyjmujących kwetiapinę stwierdzano zwiększenie masy ciała; u pacjentów należy kontrolować masę ciała i stosować odpowiednie postępowanie klinicznie, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego (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 niektórych przypadkach nastąpił zgon pacjenta (patrz punkt 4.8). Niekiedy obserwowano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, co mogło być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną, zgodną z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych. Pacjenci stosujący jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym kwetiapinę, powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą lub dużym ryzykiem wystąpienia cukrzycy powinni być regularnie kontrolowani, czy nie występuje pogorszenie kontroli glikemii. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

Lipidy

W przeprowadzonych badaniach klinicznych z kwetiapiną obserwowano zwiększenie stężenia triglicerydów, cholesterolu LDL, cholesterolu całkowitego oraz zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL (patrz punkt 4.8). W razie 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 nie potwierdziły związku kwetiapiny z trwałym wydłużeniem odstępu QT. Z danych otrzymanych po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu wynika, że wydłużenie odstępu QT miało miejsce po zastosowaniu dawki terapeutycznej (patrz punkt 4.8), jak również po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana u pacjentów z chorobami układu krążenia lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT lub z lekami neuroleptycznymi, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego

odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

Kardiomiopatia i zapalenie mięśnia sercowego

Rozwój kardiomiopatii i zapalenia mięśnia sercowego notowano w trakcie badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu (patrz punkt 4.8). U pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii lub zapalenia mięśnia sercowego należy rozważyć przerwanie leczenia kwetiapiną.

Ciężkie skórne działania niepożądane

Ciężkie skórne działania niepożądane (ang. *Severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrom*, SJS), toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN), ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*, AGEP), rumień wielopostaciowy (ang. *Erythema Multiforme*, EM) i wysypka z eozynofilią i objawami układowymi (ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic symptoms*, DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, były bardzo rzadko zgłaszane podczas leczenia kwetiapiną.

SCAR występują zwykle pod postacią jednego lub więcej z następujących objawów: rozległej wysypki skórnej, która może być swędząca lub związana z krostkami, złuszczonego zapalenia skóry, gorączki, powiększenia węzłów chłonnych i możliwej eozynofilii lub neutrofilii. Większość z tych reakcji wystąpiła w ciągu 4 tygodni po rozpoczęciu terapii kwetiapiną, niektóre reakcje DRESS wystąpiły w ciągu 6 tygodni po rozpoczęciu terapii kwetiapiną. Jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerują wystąpienie ciężkich reakcji skórnych, należy natychmiast przerwać stosowanie kwetiapiny i rozważyć alternatywne leczenie.

Objawy odstawienia

Po nagłym przerwaniu stosowania kwetiapiny opisywano ostre objawy odstawienia, takie jak nudności, wymioty, bezsenność, ból głowy, biegunka, zawroty głowy i rozdrażnienie. Dlatego zaleca się stopniowe odstawianie kwetiapiny przez okres przynajmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z objawami psychiatrycznymi w przebiegu otępienia

Kwetiapina nie jest zarejestrowana do leczenia pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychiatrycznymi w przebiegu otępienia.

W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach u pacjentów z otępieniem, po zastosowaniu niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka działań niepożądanych związanych z krążeniem mózgowym. Mechanizm takiego wzrostu ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych lub w innych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru mózgu.

Metaanaliza dotycząca atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychiatrycznymi w przebiegu otępienia występuje większe ryzyko zgonu niż w grupie otrzymującej placebo. Jednakże w dwóch 10-tygodniowych badaniach z grupą kontrolną placebo przeprowadzonych w takiej samej grupie pacjentów (n=710, średnia wieku 83 lata, grupa wiekowa 56 – 99 lat) wskaźnik śmiertelności w grupie leczonej kwetiapiną wynosił 5,5% w porównaniu do 3,2% w grupie otrzymującej placebo.

Pacjenci biorący udział w tych badaniach umierali z różnych przyczyn, zgodnie z przewidywaniami dla tej populacji.

Pacjenci w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona/z parkinsonizmem

Wyniki populacyjnego retrospektywnego badania dotyczącego stosowania kwetiapiny w leczeniu pacjentów z ciężkim zaburzeniem depresyjnym (MDD) wykazały zwiększone ryzyko zgonu wśród pacjentów w wieku >65 lat. Związek taki nie występował po wyłączeniu z analizy pacjentów z chorobą Parkinsona. Należy zachować ostrożność przepisując kwetiapinę pacjentom w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona.

Zaburzenia połykania

Notowano przypadki zaburzeń połykania u pacjentów przyjmujących kwetiapinę (patrz punkt 4.8). Dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów z ryzykiem zachłystowego zapalenia płuc.

Zaparcie i niedrożność jelit

Zaparcie stanowi czynnik ryzyka dla niedrożności jelita. Oba zaburzenia notowano podczas stosowania kwetiapiny (patrz punkt 4.8). W doniesieniach znalazły się przypadki zakończone zgonem u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem niedrożności jelit, w tym otrzymujących jednocześnie wiele leków zmniejszających motorykę jelit i (lub) którzy mogli nie zgłaszać objawów zaparcia. U pacjentów z niedrożnością jelit należy wdrożyć odpowiednie i pilne postępowanie i uważnie kontrolować ich stan.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. *venous thromboembolism*, VTE). Ponieważ u pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne często występują nabyte czynniki ryzyka ŻChZZ, należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka ŻChZZ przed i podczas leczenia kwetiapiną oraz podjąć odpowiednie działania zapobiegawcze.

Zapalenie trzustki

Przypadki zapalenia trzustki odnotowywano w badaniach klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Wśród doniesień po wprowadzeniu do obrotu (choć nie wszystkie przypadki były obciążone czynnikami ryzyka) u wielu pacjentów stwierdzano czynniki o znanym związku z zapaleniem trzustki, takie jak zwiększone stężenie triglicerydów (patrz punkt 4.4), kamień żółciowy i spożywanie alkoholu.

Dodatkowe informacje

Dane dotyczące jednoczesnego stosowania kwetiapiny i kwasu walproinowego lub litu w ostrych epizodach manii o nasileniu umiarkowanym do dużego są ograniczone, jednak terapia skojarzona była dobrze tolerowana (patrz punkt 4.8 i 5.1). Z danych wynika, że w 3. tygodniu występuje działanie addycyjne.

Laktoza jednowodna

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

Sód

Produkt leczniczy Symquel XR zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Niewłaściwe stosowanie i nadużycie

Opisano przypadki niewłaściwego stosowania i nadużywania. Podczas przepisywania kwetiapiny u pacjentów z historią nadużywania alkoholu lub narkotyków należy zachować ostrożność.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów otrzymujących inne produkty lecznicze o działaniu cholinolitycznym (muskarynowym), patrz punkt 4.4.

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny z udziałem cytochromu P450. W badaniach interakcji u zdrowych ochotników, jednoczesne stosowanie kwetiapiny (25 mg) i ketokonazolu (inhibitor CYP3A4) prowadziło do zwiększenia pola

pod krzywą (ang. *area under the curve*, AUC) kwetiapiny od 5 do 8 razy. Dlatego też jednoczesne stosowanie kwetiapiny i inhibitora CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się picia soku grejpfrutowego w czasie leczenia kwetiapiną.

W badaniu z udziałem pacjentów, u których stosowano dawki wielokrotne, prowadzonym w celu określenia farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed leczeniem i podczas leczenia karbamazepiną (znany induktor enzymów wątrobowych), stwierdzono, że jednoczesne podawanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Zwiększenie klirensu powodowało zmniejszenie ekspozycji układowej na kwetiapinę (mierzonej przez AUC) średnio do 13% dostępności obserwowanej podczas stosowania samej kwetiapiny, chociaż u niektórych pacjentów obserwowano silniejszy efekt.

W wyniku tej interakcji może dojść do zmniejszenia stężenia kwetiapiny w osoczu, co może wpłynąć na skuteczność leczenia kwetiapiną. Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (inny induktor enzymów mikrosomalnych) prowadziło do znacznego zwiększenia klirensu kwetiapiny o około 450%. U pacjentów stosujących induktory enzymów wątrobowych, leczenie kwetiapiną należy rozpoczynać tylko wtedy, gdy lekarz określi, że korzyści wynikające z terapii przewyższają ryzyko wynikające z przerwania leczenia induktorami enzymów wątrobowych. Ważne, aby wszelkie zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe były dokonywane stopniowo i, jeśli jest to konieczne, zastąpić go lekiem niewpływającym na enzymy wątrobowe (np. walproinian sodu) (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z przeciwdepresyjną imipraminą (znanym inhibitorem CYP 2D6) lub fluoksetyną (znanym inhibitorem CYP 3A4 i CYP 2D6) nie zmieniało znacząco farmakokinetyki kwetiapiny.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z przeciwpsychotycznym rysperydonem lub haloperydolem nie zmieniało znacząco farmakokinetyki kwetiapiny. Jednakże jednoczesne stosowanie kwetiapiny i tiorydazyny zwiększało klirens kwetiapiny o około 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmieniała się podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną.

Farmakokinetyka litu nie zmieniała się podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną.

Trwające 6 tygodni randomizowane badanie porównujące lit i kwetiapinę w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu z placebo i kwetiapiną w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych pacjentów z ostrą manią wykazało częstsze objawy pozapiramidowe (zwłaszcza drżenia), senność i zwiększenie masy ciała w grupie otrzymującej kwetiapinę i lit niż w grupie otrzymującej kwetiapinę i placebo (patrz punkt 5.1).

Jednoczesne stosowanie kwasu walproinowego i kwetiapiny nie zmieniało znacząco klinicznie właściwości farmakokinetycznych obu substancji. Retrospektywne badanie dzieci i młodzieży, którym podawano walproinian i kwetiapinę osobno lub w skojarzeniu, wykazało większą częstość występowania leukopenii i neutropenii w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu do grup, w których stosowano monoterapię.

Nie prowadzono badań interakcji z lekami często stosowanymi w leczeniu chorób układu krążenia.

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

Odnotowano zgłoszenia fałszywie dodatnich wyników testów immunologicznych na obecność metadonu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów przyjmujących kwetiapinę. W razie wątpliwości odnośnie wyników takich testów zalecane jest przeprowadzenie dodatkowych badań z użyciem odpowiednich technik chromatograficznych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Pierwszy trymestr

Umiarkowana liczba opublikowanych danych dotyczących kobiet w ciąży otrzymujących kwetiapinę (tzn. od 300 do 1000 ciąż), w tym pojedyncze zgłoszenia i niektóre badania obserwacyjne, nie wskazują na zwiększenie ryzyka wad rozwojowych, spowodowanych leczeniem. Jednak dostępne dane nie stanowią podstawy do sformułowania ostatecznego wniosku. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Dlatego kwetiapinę można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy korzyści uzasadniają ryzyko.

Trzeci trymestr

U noworodków matek stosujących leki przeciwpsychotyczne (w tym kwetiapinę) w trzecim trymestrze ciąży istnieje ryzyko działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) objawów odstawienia, o różnym nasileniu i czasie trwania po porodzie. Opisywano pobudzenie, zwiększenie lub zmniejszenie napięcia mięśniowego, drżenie, senność, niewydolność oddechową lub trudności z karmieniem. Dlatego stan noworodków należy uważnie kontrolować.

Karmienie piersią

Bardzo ograniczone dane z opublikowanych doniesień okazały się niejednoznaczne w kwestii przenikania kwetiapiny stosowanej w dawkach leczniczych do mleka kobiecego. Ze względu na brak jednoznacznych danych należy podjąć decyzję, czy pacjentka powinna przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie kwetiapiną, przy uwzględnieniu korzyści z karmienia dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie oceniano wpływu kwetiapiny na płodność u ludzi. U szczurów obserwowano działania wynikające ze zwiększonego stężenia prolaktyny, chociaż nie można ich odnieść bezpośrednio do ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kwetiapina może wpływać na czynności wymagające uwagi, w związku z jej działaniem na ośrodkowy układ nerwowy. Dlatego pacjentów należy ostrzec, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn do czasu ustalenia indywidualnej reakcji na kwetiapinę.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej ($\geq 10\%$) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem kwetiapiny są senność, zawroty głowy, ból głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, objawy odstawienia (przerwania), zwiększenie stężenia triglicerydów, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie cholesterolu LDL), zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i objawy pozapiramidowe.

Częstości działań niepożądanych podczas leczenia kwetiapiną przedstawiono w poniższej tabeli (tabela 1) zgodnie z zaleceniami grupy roboczej Rady Międzynarodowych Organizacji Nauk Medycznych z 1995 roku (ang. *Council for International Organizations of Medical Sciences [CIOMS III Working Group 1995]*).

Tabela 1 Działania niepożądane związane z leczeniem kwetiapiną

Częstości działań niepożądanych uszeregowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), 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
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszone stężenie hemoglobiny ²²	Leukopenia ^{1,28} , zmniejszona liczba neutrofilów, zwiększona liczba eozynofików ²⁷	Neutropenia ¹ małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszona liczba płytek krwi ¹³	Agranulocytoza ²⁶		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (w tym skórne reakcje uczuleniowe)		Reakcja anafilaktyczna ⁵	
Zaburzenia endokrynologiczne		Hyperprolaktynemia ¹⁵ , zmniejszenie stężenia całkowitej T ₄ ²⁴ , zmniejszenie stężenia wolnej T ₄ ²⁴ , zmniejszenie stężenia całkowitej T ₃ ²⁴ , zwiększenie stężenia TSH ²⁴	Zmniejszenie stężenia wolnej T ₃ ²⁴ , niedoczynność tarczycy ²¹		Nieadekwatne wydzielanie hormonu antydiuretycznego	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie stężenia triglicydów ^{10,30} , zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie cholesterolu LDL) ^{11,30} , zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL ^{17,30} , zwiększenie masy ciała ^{8,30}	Zwiększone łaknienie, zwiększone stężenie glukozy do wartości hiperglikemicznych ^{6,30}	Hiponatremia ¹⁹ , cukrzyca ^{1,5} , nasilenie cukrzycy	Zespół metaboliczny ²⁹		
Zaburzenia psychiczne		Nietypowe sny i koszmary senne, myśli i zachowania samobójcze ²⁰		Lunatykowanie i pokrewne reakcje, tj. mówienie przez sen i zespół jedzenia nocnego		
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy ^{4,16} , senność ^{2,16} , ból głowy, objawy pozapiramidowe ^{1,21}	Dyzartria	Napady drgawek ¹ , zespół niespokojnych nóg, późne dyskinezy ^{1,5} , omdlenia ^{4,16}			
Zaburzenia serca		Tachykardia ⁴ , kołatanie serca ²³	Wydłużenie odstępu QT ^{1,12,18} , bradykardia ³²			Kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie				

Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie ortostatyczne ^{4, 16}		Żylna choroba zakrzepowozatorowa ¹		Udar mózgu ³³
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność ²³	Zapalenie błony śluzowej nosa			
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej	Zaparcie, niestrawność, wymioty ²⁵	Zaburzenia połykania ⁷	Zapalenie trzustki ¹ , niedrożność jelit		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) ³ , zwiększenie aktywności gamma-GT ³	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) ³	Żółtaczką ⁵ , zapalenie wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					Obrzęk naczynioruchowy ⁵ zespół Stevensa-Johnsona ⁵	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy, ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), 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			
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy						Zespół odstawienia u noworodka ³¹
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia funkcji seksualnych	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia miesiączkowania		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy odstawienia (przerwania) ^{1,9}	Niewielkie osłabienie, obrzęki obwodowe, drażliwość, gorączka		Złośliwy zespół neuroleptyczny, hipotermia		
Badania diagnostyczne				Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi ¹⁴		

- (1) Patrz punkt 4.4
- (2) Senność może wystąpić, zwykle podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia i na ogół ustępuje w trakcie dalszego stosowania kwetiapiny.
- (3) Obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności (z prawidłowej do $>3 \times$ górna granica normy [GGN] w dowolnym czasie) aminotransferaz (AlAT, AspAT) oraz gamma-GT u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Objawy te zazwyczaj ustępowały w trakcie dalszego leczenia kwetiapiną.
- (4) Kwetiapina, podobnie jak inne leki przeciwpyschotyczne 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 (patrz punkt 4.4).
- (5) Częstość występowania tych działań niepożądanych wyliczono na podstawie danych po wprowadzeniu do obrotu kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu.
- (6) Stężenie glukozy we krwi na czczo $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl) lub stężenie glukozy we krwi po posiłku $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl), przynajmniej w jednym badaniu.
- (7) Zwiększenie częstości występowania trudności w połykaniu po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego.
- (8) Określono na podstawie $>7\%$ wzrostu w stosunku do wyjściowej masy ciała. Występuje zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia u dorosłych.
- (9) Najczęściej występującymi objawami odstawienia obserwowanymi w badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo, z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii, były: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość ich występowania zmniejszała się znacząco po tygodniu od przerwania leczenia.
- (10) Stężenie triglicerydów $\geq 2,258$ mmol/l (>200 mg/dl) przynajmniej w jednym badaniu (pacjenci ≥ 18 lat) lub $\geq 1,694$ mmol/l (>150 mg/dl) przynajmniej w jednym badaniu (pacjenci <18 lat).
- (11) Stężenie cholesterolu $\geq 6,2064$ mmol/l (≥ 240 mg/dl) przynajmniej w jednym badaniu (pacjenci ≥ 18 lat) lub $\geq 5,172$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) przynajmniej w jednym badaniu (pacjenci <18 lat). Wzrost stężenia cholesterolu LDL $\geq 0,769$ mmol/l (≥ 30 mg/dl) obserwowano bardzo często. U pacjentów, u których zaobserwowano taki wzrost, wartość ta wzrastała średnio o $\geq 1,07$ mmol/l (41,7 mg/dl).
- (12) Patrz tekst poniżej.
- (13) Liczba płytek $\leq 100 \times 10^9/l$ przynajmniej w jednym badaniu.
- (14) Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej raportowane w badaniach klinicznych niezwiązane z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.
- (15) Stężenie prolaktyny (pacjenci >18 lat): >20 $\mu\text{g/l}$ ($>869,56$ pmol/l) u mężczyzn, >30 $\mu\text{g/l}$ ($>1304,34$ pmol/l) u kobiet, w dowolnym momencie.
- (16) Może prowadzić do upadków.
- (17) Stężenie cholesterolu HDL: $<1,025$ mmol/l (<40 mg/dl) u mężczyzn, $<1,282$ mmol/l (<50 mg/dl) u kobiet, w dowolnym momencie.
- (18) Pacjenci, u których stwierdzono odstęp QT w zakresie od <450 ms do ≥ 450 ms ze zwiększeniem o ≥ 30 ms. W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo z zastosowaniem kwetiapiny średnia zmiana i zakres u pacjentów, u których nastąpiło znaczące klinicznie zwiększenie odstępu, jest porównywalne z wynikiem grupy placebo.
- (19) Zmiana w zakresie z >132 mmol/l do ≤ 132 mmol/l dla co najmniej jednego z oznaczeń.
- (20) Przypadki myśli i zachowań samobójczych zgłaszane były podczas leczenia kwetiapiną lub wkrótce po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4 i 5.1).
- (21) Patrz punkt 5.1
- (22) Zmniejszone stężenie hemoglobiny do ≤ 130 g/l (8,07 mmol/l) u mężczyzn i ≤ 120 g/l (7,45 mmol/l) u kobiet wystąpiło co najmniej jeden raz u 11% pacjentów przyjmujących kwetiapinę, biorąc pod uwagę wszystkie badania w tym przedłużone otwarte badania kliniczne. U tych pacjentów stężenie hemoglobiny było zmniejszone średnio o 15 g/l, niezależnie od czasu pomiaru.
- (23) Zdarzenia były częste w przypadku tachykardii, zawrotów głowy, hipotonii ortostatycznej i (lub) leżącej u podstaw choroby serca/układu oddechowego.
- (24) Określono na podstawie zmian z prawidłowej wartości wyjściowej na wartość potencjalnie istotną klinicznie w dowolnym czasie po rozpoczęciu leczenia wszystkich osób. Zmiany stężenia całkowitej i wolnej tyroksyny (T₄) oraz całkowitej i wolnej trijodotyroniny (T₃) zdefiniowano jako 0,8 x dolna

granica normy (DGN) (pmol/l) a zmiany stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) jako >5mIU/l w dowolnym czasie po rozpoczęciu leczenia.

⁽²⁵⁾ Określono na podstawie zwiększonej częstości wymiotów wśród osób w wieku podeszłym (≥ 65 lat).

⁽²⁶⁾ Określono na podstawie zmniejszenia liczby neutrofilów z wartości początkowej $\geq 1,5 \times 10^9/l$ do $< 0,5 \times 10^9/l$ w dowolnym czasie podczas leczenia i na podstawie liczby pacjentów z ciężką neutropenią ($< 0,5 \times 10^9/l$) i zakażeniem w trakcie wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny (patrz punkt 4.4).

⁽²⁷⁾ Określono na podstawie zmian z normalnej wartości początkowej do wartości potencjalnie istotnej klinicznie w dowolnym czasie liczonym od punktu początkowego we wszystkich badaniach. Zmiany liczby eozynofiliów zdefiniowano jako $> 1 \times 10^9/l$ w dowolnym czasie.

⁽²⁸⁾ Określono na podstawie zmian z normalnej wartości początkowej do wartości potencjalnie istotnej klinicznie w dowolnym czasie liczonym od punktu początkowego we wszystkich badaniach. Zmiany liczby białych krwinek zdefiniowano jako $< 3 \times 10^9/l$ w dowolnym czasie od rozpoczęcia leczenia.

⁽²⁹⁾ Określono na podstawie zgłoszeń działań niepożądanych dotyczących wystąpienia zespołu metabolicznego, zebranych ze wszystkich badań klinicznych nad kwetiapiną.

⁽³⁰⁾ U niektórych pacjentów obserwowano podczas badań klinicznych pogorszenie się więcej niż jednego wskaźnika metabolicznego: masy ciała, stężenia glukozy i lipidów we krwi (patrz punkt 4.4).

⁽³¹⁾ Patrz punkt 4.6.

⁽³²⁾ Może wystąpić w początkowym okresie leczenia i być związana z niedociśnieniem i omdleniami. Częstość ustalona na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych dotyczących występowania bradykardii we wszystkich badaniach klinicznych.

⁽³³⁾ Na podstawie wyników jednego, retrospektywnego badania epidemiologicznego bez randomizacji.

Podczas leczenia lekami neuroleptycznymi notowano przypadki wydłużenia odstępu QT, przedsionkowych zaburzeń rytmu, nagłych niespodziewanych zgonów, zatrzymania akcji serca, częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*, co jest uważane za efekty klasy.

W związku z leczeniem kwetiapiną notowano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR) w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielenie 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 dla dorosłych. Poniżej podsumowano działania niepożądane, które mogą wystąpić częściej u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub których nie stwierdzono u pacjentów dorosłych.

Tabela 2 Działania niepożądane kwetiapiny u dzieci i młodzieży notowane częściej niż u dorosłych lub nienotowane u dorosłych pacjentów.

Częstości działań niepożądanych uszeregowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia endokrynologiczne	Zwiększenie stężenia prolaktyny ¹	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększone łaknienie	
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⁾ Stężenie prolaktyny w dowolnym czasie (u pacjentów <18 lat): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) u chłopców; >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) u dziewcząt. U mniej niż 1% pacjentów stężenie prolaktyny zwiększyło się do wartości >100 µg/l.

⁽²⁾ Na podstawie wzrostów powyżej istotnych klinicznie wartości progowych (dostosowanych do kryteriów Narodowego Instytutu Zdrowia) lub zwiększenia >20 mmHg dla ciśnienia skurczowego lub >10 mmHg dla ciśnienia rozkurczowego w dowolnym czasie w trakcie dwóch krótkotrwałych (3 do 6 tygodni) badań kontrolowanych placebo u dzieci i młodzieży.

⁽³⁾ Uwaga: Częstość jest zgodna z obserwowaną u dorosłych, ale drażliwość u dzieci i młodzieży może być związana z innymi następstwami klinicznymi niż u dorosłych.

⁽⁴⁾ Patrz punkt 5.1.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Ogólnie biorąc, zgłaszane objawy podmiotowe i przedmiotowe przedawkowania najczęściej wynikały z nasilenia znanych działań farmakologicznych produktu leczniczego, np. senność, uspokojenie, tachykardia, niedociśnienie tętnicze i działania przeciwcholinergiczne.

Przedawkowanie może prowadzić do wydłużenia odstępu QT, napadów drgawkowych, stanu padaczkowego, rabdomiolizy, depresji oddechowej, zatrzymania moczu, splątania, majaczenia i (lub) pobudzenia, śpiączki i zgonu.

Ryzyko działań związanych z przedawkowaniem kwetiapiny może być zwiększone u pacjentów z ciężkimi chorobami sercowo-naczyniowymi (patrz punkt 4.4 „Niedociśnienie ortostatyczne”).

Postępowanie po przedawkowaniu

Brak swoistej odtrutki dla kwetiapiny. W razie ciężkiego zatrucia należy uwzględnić możliwość jednoczesnego zatrucia kilkoma lekami; zalecane jest zastosowanie procedur intensywnej opieki medycznej, w tym uzyskanie i utrzymanie drożności dróg oddechowych, zapewnienie odpowiedniego natlenowania krwi i wentylacji, monitorowanie i podtrzymanie czynności układu krążenia.

Zgodnie z dostępną literaturą, pacjentów z majaczeniem i pobudzeniem oraz stwierdzonym zespołem antycholinergicznym można leczyć fizostyginą (1-2 mg z ciągłym kontrolowaniem EKG). Nie jest to zalecana standardowa metoda leczenia ze względu na możliwość negatywnego wpływu fizostygminy na przewodzenie w sercu. Fizostyginę można stosować u pacjentów, u których nie stwierdza się zmian w EKG. Nie wolno jej stosować w razie zaburzeń rytmu serca, bloku serca dowolnego stopnia ani poszerzenia zespołu QRS.

Choć nie badano zapobiegania wchłanianiu leku po przedawkowaniu, wskazane może być płukanie żołądka, jeśli wystąpiło ciężkie zatrucie i jeśli od przyjęcia leku nie minęło więcej niż 1 godzina. Należy rozważyć podanie węgla aktywnego.

Po przedawkowaniu kwetiapiny, oporne niedociśnienie tętnicze należy leczyć odpowiednimi metodami, takimi jak dożylnie podanie płynów i (lub) leków sympatykomimetycznych. Należy unikać podawania adrenaliny i dopaminy, gdyż stymulacja beta-adrenergiczna może nasilić niedociśnienie w przypadku blokady receptorów alfa-adrenergicznych, wywołanej przez kwetiapinę.

Po przedawkowaniu kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu maksymalna sedacja i maksymalne tętno występują z opóźnieniem, a powrót do stanu początkowego jest dłuższy niż po przedawkowaniu kwetiapiny w postaci IR.

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 bezoaru z powodu lepkiej konsystencji masy przypominającej gumę.

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

Do czasu pełnego powrotu do zdrowia należy utrzymywać ścisłą kontrolę lekarską i monitorowanie stanu 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 czynny metabolit występujący w osoczu ludzi - norkwetiapina, oddziałują na wiele receptorów neuroprzekaznikowych. Kwetiapina i norkwetiapina wykazują powinowactwo do receptorów serotonergicznym (5HT₂) i receptorów dopaminergicznym D₁ i D₂ w mózgu. Uznaje się, że działanie antagonistyczne na receptory 5HT₂ i D₂, przy znacznie większym powinowactwie do receptora 5HT₂ niż do D₂, odpowiada za właściwości przeciwpsychotyczne kwetiapiny i mniejsze nasilenie pozapiramidowych działań niepożądanych w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi. Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują znaczącego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, ale duże powinowactwo do receptorów histaminergicznym i alfa-1- adrenergicznym oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów alfa-2-adrenergicznym. Kwetiapina nie ma lub ma niewielkie powinowactwo do receptorów muskarynowych, podczas gdy norkwetiapina wykazuje umiarkowane do dużego do kilku receptorów muskarynowych, co może tłumaczyć skutki działania przeciwocholinergicznego (objawy muskarynowe). Hamowanie transportera noradrenaliny i częściowe działanie agonistyczne norkwetiapiny wobec receptorów serotoninowych 5HT_{1A} może przyczyniać się do skuteczności kwetiapiny jako leku przeciwdepresyjnego.

Działania farmakodynamiczne

Kwetiapina wykazuje aktywność przeciwpsychotyczną w testach, m.in. w teście odruchu unikania. Kwetiapina hamuje także działanie agonistów dopaminy, co można zbadać testami behawioralnymi lub elektrofizjologicznymi, i zwiększa stężenie metabolitów dopaminy, co jest neurochemicznym wskaźnikiem blokady receptorów D₂.

Z badań przedklinicznych, w których oceniano ryzyko wywołania objawów pozapiramidowych wynika, że kwetiapina w przeciwieństwie do standardowych leków przeciwpsychotycznych ma właściwości atypowe. Podczas długotrwałego stosowania kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów D₂. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie kataleptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D₂. Podczas przewlekłego stosowania kwetiapina wybiórczo hamuje przewodnictwo w neuronach układu limbicznego, wywołując blokadę depolaryzacyjną szlaku mezo limbicznego, ale nie wpływając na zawierające dopaminę neurony układu nigrostriatalnego. Ponadto zarówno po ostrym, jak i długotrwałym podawaniu kwetiapina w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małp rodzaju *Cebus* uwrażliwionych na działanie neuroleptyków poprzez podawanie haloperydolu lub niewrażliwych (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia

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

W badaniu kontrolowanym placebo, pierwszorzędnym punktem końcowym badania była zmiana oceny w skali PANSS w momencie ukończenia badania w porównaniu do oceny w chwili włączenia do badania. Stosowanie kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 400 mg na dobę, 600 mg na dobę i 800 mg na dobę skutkowało istotnym statystycznie zmniejszeniem objawów psychotycznych w porównaniu z placebo. Działanie to było większe w przypadku stosowania dawek 600 mg i 800 mg, niż po dawce 400 mg.

W 6-tygodniowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną, z oceną zmiany produktu z tabletki o natychmiastowym uwalnianiu na tabletkę o przedłużonym uwalnianiu, pierwszorzędnym 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 w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, stosowaną raz na dobę.

W długotrwałym badaniu klinicznym pacjentów ze schizofrenią w stabilnym stanie klinicznym pozostających przez 16 tygodni na terapii podtrzymującej kwetiapiną w postaci tabletek 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 w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu do 68,2% w grupie otrzymującej placebo. Średnia dawka leku stosowana w badaniu wynosiła 669 mg. Podczas leczenia kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu przez okres do 9 miesięcy (mediana 7 miesięcy) nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych. Szczególnie podczas długotrwałego stosowania kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu nie wzrosła liczba zgłaszanych działań niepożądanych dotyczących zespołu pozapiramidowego i zwiększenia masy ciała.

Zaburzenie afektywne dwubiegunowe

W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano kwetiapinę w monoterapii w leczeniu epizodów maniakałnych o nasileniu umiarkowanym do dużego, wykazała ona większą skuteczność niż placebo w zmniejszaniu objawów maniakałnych w trzecim i dwunastym tygodniu leczenia. Skuteczność kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo wykazano w dodatkowym 3-tygodniowym badaniu. Kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu podawano w dawkach od 400 mg do 800 mg na dobę, a średnia dawka wynosiła około 600 mg na dobę. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny z walproinianem semisodu lub litem w leczeniu ostrych umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakałnych 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 I lub II typu, kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 300 mg/dobę wykazała większą skuteczność niż placebo pod względem zmniejszenia wartości w skali MADRS.

W dodatkowych czterech badaniach klinicznych dotyczących stosowania kwetiapiny, podczas 8-tygodniowej terapii u pacjentów z epizodami depresji o umiarkowanym i dużym 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 w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg.

W przedłużonej obserwacji dwóch powyższych badań, wykazano, że długotrwałe leczenie pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na stosowanie kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym 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 maniakałnych.

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przeciwdziałania nawrotom z oceną kwetiapiny w skojarzeniu z lekami stabilizującymi nastroj u pacjentów z epizodami maniakałnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, leczenie skojarzone z kwetiapiną wykazało większą skuteczność niż leki stabilizujące nastroj stosowane w monoterapii w wydłużaniu czasu do nawrotu zmienionego nastroju (maniakałnego, mieszanego lub depresyjnego). Kwetiapinę podawano w dawce od 400 mg do 800 mg na dobę, w dwóch dawkach podzielonych w skojarzeniu z litem lub walproinianem.

W trwającym 6 tygodni randomizowanym badaniu z zastosowaniem litu i kwetiapiny w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu oraz placebo i kwetiapiny, tabletek o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych pacjentów z ostrą manią wykazano, że różnica w średniej zmianie w odniesieniu do wartości wyjściowej w skali Younga (ang. *Young Mania Rating Scale*, YMRS) między pacjentami otrzymującymi dodatkowo lit a otrzymującymi dodatkowo placebo wyniosła 2,8 punktu, a różnica w odsetku odpowiedzi na leczenie (określonej jako 50% poprawa w skali YMRS wobec wartości początkowych) wyniosła 11% (79% w grupie otrzymującej kwetiapinę i lit wobec 68% w grupie otrzymującej kwetiapinę i placebo).

W jednym długotrwałym badaniu (do 2 lat stosowania) z oceną zapobiegania nawrotom u pacjentów z epizodami maniakałnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, kwetiapina wykazała większą skuteczność w porównaniu z placebo w wydłużaniu czasu do nawrotu zmiennego nastroju (maniakałnego, mieszanego lub depresyjnego) u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym I typu. Zmiany nastroju 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 odpowiedź na terapię kwetiapiną, porównując dalsze leczenie kwetiapiną do zmiany terapii z kwetiapiny na lit, nie wydaje się by tej zmianie terapii towarzyszyło wydłużenie czasu do nawrotu zmienionego nastroju.

Epizody ciężkiej depresji w przebiegu ciężkiego zaburzenia depresyjnego (MDD)

Dwa krótkotrwałe (6-tygodniowe) badania obejmowały pacjentów, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź na przynajmniej jeden lek przeciwdepresyjny. Kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 150 mg i 300 mg na dobę, podawana jako leczenie wspomagające do stosowanej terapii przeciwdepresyjnej (amitryptylina, bupropion, cytalopram, duloksetyna, escitalopram, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina lub wenlafaksyna) wykazała przewagę nad monoterapią lekiem przeciwdepresyjnym w łagodzeniu objawów depresyjnych, ocenioną przez

poprawę ogólnych wyników w skali MADRS (średnia zmiana w skali najmniejszych kwadratów [ang. *least square, LS*] wzgl. placebo: 2-3,3 punktu).

Nie oceniono długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego u pacjentów z MDD. Długoterminowa skuteczność oraz bezpieczeństwo monoterapii zostały ustalone u pacjentów dorosłych (patrz poniżej).

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

W trzech z czterech krótkoterminowych (do 8 tygodni) badań dotyczących stosowania kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu stosowana w dawkach 50 mg, 150 mg i 300 mg na dobę wykazała większą skuteczność niż placebo w łagodzeniu objawów depresyjnych, ocenioną przez zmniejszenie punktacji ogólnej w skali Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale – MADRS (średnia zmiana LS wzgl. placebo 2-4 punktów).

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

W krótkotrwałym (9 tygodni) badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów w podeszłym wieku (66 – 89 lat) bez otępienia, ale z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu dawkowana elastycznie w zakresie od 50 mg do 300 mg na dobę miała większą skuteczność niż placebo w ograniczaniu objawów depresyjnych, co wykazano przez poprawę ogólnych wyników w skali MADRS (średnia zmiana LS wzgl. placebo: -7,54). W tym badaniu pacjenci przydzieleni losowo do grupy aktywnego leczenia otrzymywali kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 50 mg 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 i do 300 mg na dobę, zależnie od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta. Średnia dawka dobową kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wynosiła 160 mg. Tolerancja kwetiapiny stosowanej raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku, z pominięciem objawów pozapiramidowych (patrz punkt 4.8 i „Bezpieczeństwo kliniczne”), była porównywalna do obserwowanej u osób dorosłych (18–65 lat). Odsetek pacjentów randomizowanych powyżej 75. roku życia wynosił 19%.

Bezpieczeństwo kliniczne

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 obserwowanej 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 ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi (MDD) i w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego większy odsetek objawów pozapiramidowych obserwowano u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo u 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 ciężkich zaburzeniach depresyjnych, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% przy stosowaniu kwetiapiny w postaci tabletek o

przedłużonym uwalnianiu i 3,2% w przypadku placebo. W krótkotrwałym badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo dotyczącym monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej kwetiapinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu i 2,3% w grupie placebo. W przypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, jak i ciężkich zaburzeń depresyjnych, częstość pojedynczych działań niepożądanych (np. akatyzi, zaburzeń pozapiramidowych, drżeń, dyskinez, dystonii, niepokoju, mimowolnych skurczów mięśni, nadaktywności psychoruchowej i sztywności mięśni) nie przekroczyła 4% w żadnej z badanych grup.

W krótkoterminowych kontrolowanych placebo badaniach (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% dla pacjentów leczonych placebo.

W trwającym 6 tygodni randomizowanym badaniu z zastosowaniem litu i kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu oraz placebo i kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu u dorosłych pacjentów z ostrą manią wykazano, że połączenie kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu z litem powoduje więcej działań niepożądanych (63% wobec 48% dla kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu z placebo). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania wskazują na częstsze występowanie objawów pozapiramidowych u pacjentów otrzymujących dodatkowo lit (16,8%) niż u pacjentów otrzymujących dodatkowo placebo (6,6%). Było to głównie drżenie, notowane odpowiednio u 15,6% i 4,9% pacjentów. Senność występowała częściej u pacjentów otrzymujących dodatkowo lit (12,7%) niż u pacjentów otrzymujących dodatkowo placebo (5,5%). Ponadto stwierdzono, że pod koniec leczenia zwiększenie masy ciała o co najmniej 7% wystąpiło u większego odsetka pacjentów otrzymujących dodatkowo lit (8,0%) niż 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. Dla pacjentów randomizowanych do stosowania placebo średnie zwiększenie masy ciała w okresie otwartym wynosiło 2,39 kg, a przed upływem 48. tygodnia okresu randomizowanego – 0,89 kg w porównaniu z wyjściowym okresem otwartym.

W kontrolowanych placebo badaniach u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych, częstość działań niepożądanych ze strony 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 wystąpienia przynajmniej raz zmiany liczby krwinek obojętnochłonnych do $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 1,9% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę i 1,3% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość zmian do $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ była jednakowa (0,2%) w grupie otrzymującej kwetiapinę i w grupie otrzymującej 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 krwinek obojętnochłonnych do $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 2,9% i do $< 0,5 \times 10^9/l$ wynosiła 0,21% u pacjentów leczonych kwetiapiną.

Leczenie kwetiapiną związane było z niewielkim, zależnym od dawki zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy. Częstość występowania zmian aktywności hormonu tyreotropowego TSH

wynosiła w grupie otrzymującej kwetiapinę 3,2% w porównaniu z 2,7% dla grupy otrzymującej placebo. Częstość występowania potencjalnie istotnych klinicznie zmian wzajemnie powiązanych, jednocześnie stężenia T₃ lub T₄ razem z TSH dla tych badań była rzadka, a obserwowane zmiany stężeń hormonów tarczycy nie były związane z wystąpieniem klinicznych objawów niedoczynności tarczycy. Zmniejszenie stężenia całkowitej oraz wolnej tyroksyny (T₄) osiągało największą wartość w ciągu pierwszych sześciu tygodni terapii kwetiapiną, przy czym nie obserwowano dalszego zmniejszenia podczas terapii długoterminowej. W około 2/3 spośród wszystkich przypadków, przerwanie podawania kwetiapiny było związane z odwróceniem wpływu na stężenie całkowitej i wolnej tyroksyny (T₄), niezależnie od czasu trwania terapii.

Zaćma/zmętnienie soczewki

W badaniach klinicznych mających na celu określenie potencjalnego wpływu kwetiapiny na wywoływanie zaćmy (200 – 800 mg na dobę) w porównaniu z rysperydonem (2 – 8 mg na dobę) u chorych na schizofrenię lub zaburzenia schizoafektywne wykazano, iż odsetek pacjentów ze zwiększonym stopniem zmętnienia soczewki nie był większy w grupie kwetiapiny (4%) w porównaniu z rysperydonem (10%) u pacjentów leczonych co najmniej 21 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Skuteczność kliniczna

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

W badaniu dotyczącym manii różnica średniej zmiany LS w skali YMRS (ang. *Young Mania Rating Scale*), w punktacji ogólnej (aktywne leczenie minus placebo) w porównaniu do wartości wyjściowych wyniosła -5,21 w grupie leczonej kwetiapiną w dawce 400 mg na dobę i -6,56 po dawce 600 mg na dobę. Wskaźnik odpowiedzi (poprawa w skali YMRS $\geq 50\%$) wyniósł 64% w grupie leczonej kwetiapiną w dawce 400 mg na dobę, 58% w grupie, w której podawana była dawka 600 mg na dobę i 37% w grupie stosującej placebo.

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

W trzecim badaniu krótkoterminowym z kontrolą placebo nie wykazano skuteczności leczenia produktem leczniczym Symquel XR w monoterapii u dzieci i młodzieży (10-17 lat) z depresją dwubiegunową.

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

Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkoterminowych badaniach pediatrycznych z kwetiapiną opisanych powyżej, częstość objawów pozapiramidowych w aktywnej grupie vs. placebo była o 12,9% wyższa w porównaniu z 5,3%

w badaniu dotyczącym schizofrenii, 3,6% vs 1,1% w badaniu dotyczącym manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, a 1,1% w porównaniu z 0% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Częstość wzrostu masy ciała $\geq 7\%$ od wyjściowej masy ciała w aktywnej grupie vs. placebo wynosiła 17% w porównaniu z 2,5% w badaniu dotyczącym schizofrenii i manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, a 13,7% w porównaniu z 6,8% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Częstość zdarzeń związanych z samobójstwami w aktywnej grupie vs. placebo wynosiła 1,4% w porównaniu z 1,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 1,0% vs 0% w badaniu dotyczącym manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, a 1,1% w porównaniu z 0% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. W badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej w czasie fazy przedłużonej obserwacji po leczeniu, wystąpiły dwa zdarzenia związane z samobójstwem u dwóch pacjentów. Jeden z tych pacjentów w czasie zdarzenia leczony był kwetiapiną.

Długotrwałe bezpieczeństwo

Dodatkowe dane uzyskano z 26-tygodniowego otwartego badania będącego kontynuacją badania klinicznego (n=380 pacjentów) z zastosowaniem kwetiapiny w zmiennych dawkach od 400 do 800 mg na dobę. Stwierdzano zwiększenie ciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży, a zwiększenie apetytu, objawy pozapiramidowe i zwiększone stężenie prolaktyny były obserwowane częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 4.8).

W odniesieniu do zwiększenia masy ciała, po skorygowaniu o wartości związane z normalnym rozwojem w dłuższym okresie czasu, zwiększenie wyjściowej wartości BMI o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego było stosowane jako miara zmian klinicznie istotnych. 18,3% pacjentów leczonych kwetiapiną przez co najmniej 26 tygodni spełniło to kryterium.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana. Maksymalne stężenie kwetiapiny i norkwetiapiny w osoczu po zastosowaniu produktu leczniczego Symquel XR jest osiągnięte po około 6 godzinach (T_{max}). Maksymalne stężenie molarne czynnego metabolitu, norkwetiapiny, w stanie stacjonarnym wynosi około 35% wartości uzyskiwanych dla kwetiapiny.

Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa i proporcjonalna do dawek aż do dawki 800 mg podawanej raz na dobę. Powierzchnia pola pod krzywą (ang. *area under the curve*, AUC) dla produktu leczniczego Symquel XR podawanego raz na dobę i takiej samej dawki dobowej kwetiapiny fumaranu w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu podawanej dwa razy na dobę jest porównywalna, ale maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest o 13% mniejsze w stanie stacjonarnym. Porównując produkt leczniczy Symquel XR z kwetiapiną w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, pole pod krzywą AUC norkwetiapiny jest mniejsze o 18% w przypadku produktu leczniczego Symquel XR.

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

Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

Metabolizm

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

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

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

Eliminacja

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

Specjalne 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.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Brak dostępnych informacji na temat stosowania produktu leczniczego Symquel XR u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro* badaniach nie obserwowano genotoksycznego działania kwetiapiny. U zwierząt laboratoryjnych po dawkach mogących mieć znaczenie kliniczne obserwowano zaburzenia, które dotychczas nie zostały potwierdzone w długotrwałych badaniach.

U szczurów obserwowano zmianę pigmentacji tarczycy, u małp *Cynomolgus* hipertrofię komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego, zmniejszenie stężenia T₃, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby białych i czerwonych krwinek, u psów zmętnienie soczewki i zaćmę (Zaćma/zmętnienie soczewki patrz punkt 5.1).

W badaniu toksycznego działania na zarodki i płody u królików stwierdzono zwiększenie częstości przykurczu w stawach nadgarstka i skokowym. Działanie to występowało przy działaniach widocznych u matek, takich jak zmniejszenie przyrostu masy ciała, i przy stężeniach u matek zbliżonych lub nieco większych niż stężenia u ludzi po zastosowaniu maksymalnej dawki leczniczej. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi nie jest znane.

W badaniu płodności u szczurów stwierdzono nieznaczne zmniejszenie płodności samców i ciężę rzekome, przedłużoną fazę międzyruiową, wydłużone przerwy przed kojarzeniem się i zmniejszony odsetek cięż. Działania te związane są ze zwiększeniem stężenia prolaktyny i nie odnoszą się bezpośrednio do działań u ludzi ze względu na różnice gatunkowe w odniesieniu do hormonalnej kontroli reprodukcji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

50 mg

Laktoza jednowodna
Hypromeloza (K4M)
Hypromeloza (K100 Premium LV CR)
Sodu chlorek
Powidon K 30
Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana
Talk
Magnezu stearynian

200 mg/300 mg/400 mg

Laktoza jednowodna
Hypromeloza (K4M)
Sodu chlorek
Powidon K 30
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka

50 mg

Opadry II 85F540003 Pink:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

200 mg

Opadry 03B52117 Yellow:

Hypromeloza 6cP

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

Żelaza tlenek żółty (E 172)

300 mg

Opadry 03B82929 Yellow:

Hypromeloza 6cP

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

Żelaza tlenek żółty (E 172)

400 mg

Opadry 03B58900 White:

Hypromeloza 6cP

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

50 mg: 30 miesięcy

200 mg/300 mg/400 mg: 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki o przedłużonym działaniu 50 mg pakowane są w blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium lub blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Opakowanie może zawierać: 10, 30, 50, 60 i 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu w tekturowym pudełku.

Tabletki o przedłużonym działaniu 200 mg, 300 mg i 400 mg pakowane są w blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium.

Opakowanie może zawierać: 10, 30, 50, 60 i 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Symphar Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

50 mg: 21484
200 mg: 21485
300 mg: 21486
400 mg: 21487

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

Data wydania pierwszego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: 27.09.2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.09.2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.01.2023