

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

Symquel XR, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Jedna tabletka zawiera 50 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletka zawiera 32,6 mg laktozy.

Symquel XR, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Jedna tabletka zawiera 200 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletka zawiera 28,4 mg laktozy.

Symquel XR, 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Jedna tabletka zawiera 300 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletka zawiera 42,6 mg laktozy.

Symquel XR, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Jedna tabletka zawiera 400 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletka zawiera 56,8 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Symquel XR, 50 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu barwy jasnoróżowej do różowej, w kształcie kapsułki, dwuwypukłe, z nadrukiem „305” wykonanym czarnym tuszem.

Symquel XR, 200 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu barwy żółtej, w kształcie kapsułki, dwuwypukłe, z nadrukiem „243” wykonanym czarnym tuszem.

Symquel XR, 300 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu barwy jasnożółtej, w kształcie kapsułki, dwuwypukłe, z nadrukiem „244” wykonanym czarnym tuszem.

Symquel XR, 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu barwy białej do prawie białej, w kształcie kapsułki, dwuwypukłe, z nadrukiem „245” wykonanym czarnym tuszem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Symquel XR jest wskazany:

- w leczeniu schizofrenii, w tym:
 - w zapobieganiu nawrotom u pacjentów ze stabilną schizofrenią stosujących Symquel XR jako terapię podtrzymującą;
- w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego:
 - w leczeniu epizodów maniakalnych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego;
 - w leczeniu epizodów ciężkiej depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego;
 - w zapobieganiu nawrotom u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, u pacjentów z epizodami maniakalnymi lub depresyjnymi reagujących na leczenie kwetiapiną.
- w leczeniu epizodów ciężkiej depresji u pacjentów z dużą depresją, jako terapia wspomagająca, jeśli odpowiedź na monoterapię przeciwdepresyjną była mniej niż optymalna (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

Dawkowanie:

Dla każdego wskazania schemat dawkowania jest inny. Dlatego też należy dopilnować, aby pacjent otrzymał dokładne informacje dotyczące dawkowania odpowiedniego dla jego choroby.

Dorośli:

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

Symquel XR powinien być podawany przynajmniej jedną godzinę przed posiłkiem. Dawka dobowa rozpoczynająca terapię to 300 mg dnia 1. i 600 mg dnia 2. Zalecana dawka dobowa to 600 mg, jednak w klinicznie uzasadnionych przypadkach dawkę można zwiększyć do 800 mg/na dobę. Dawka powinna być dostosowana, w zakresie dawek skutecznych od 400 mg do 800 mg/na dobę, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie. Nie ma konieczności zmiany dawkowania podczas terapii podtrzymującej w schizofrenii.

Leczenie epizodów depresyjnych w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym

Symquel XR powinien być stosowany przed snem. Przez pierwsze cztery dni leczenia całkowite dawki dobowe 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 ze stosowania produktu leczniczego w grupie przyjmującej dawki 600 mg w porównaniu z grupą przyjmującą 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. U niektórych pacjentów, w przypadku obaw dotyczących tolerancji, w badaniach klinicznych wykazano możliwość rozważenia zmniejszenia dawki do minimum, 200 mg.

Zapobieganie nawrotom w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym

Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na terapię produktem leczniczym Symquel XR w ostrej fazie zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, powinni kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego Symquel XR w tej samej dawce przed snem, aby zapobiegać nawrotom epizodów maniakalnych, mieszanych lub depresyjnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Dawka produktu leczniczego Symquel XR może być dostosowana w zależności od odpowiedzi

klinicznej i tolerancji pacjenta, w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na dobę. Ważne jest, aby w terapii podtrzymującej stosować najmniejsze skuteczne dawki.

Terapia wspomagająca w leczeniu ciężkiego epizodu depresyjnego w dużej depresji

Symquel XR powinien być stosowany przed snem. Dawka dobową rozpoczynającą terapię wynosi 50 mg dnia 1. i 2. oraz 150 mg dnia 3. i 4. W krótkotrwałych badaniach klinicznych działanie przeciwdepresyjne obserwowano po dawkach 150 i 300 mg na dobę w terapii wspomagającej (z amitryptyliną, bupropionem, citalopramem, duloksetyną, escitalopramem, fluoksetyną, paroksetyną, sertralina i wenlafaksyną – patrz punkt 5.1) i 50 mg na dobę w monoterapii. Istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych po stosowaniu produktu leczniczego w większych dawkach. Dlatego lekarz powinien zapewnić stosowanie najmniejszej skutecznej dawki, zaczynając leczenie od 50 mg na dobę. Potrzeba zwiększenia dawki ze 150 do 300 mg na dobę powinna być oparta na indywidualnej ocenie stanu pacjenta.

Zmiana terapii 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 podając równoważność całkowitej dawki dobowej raz na dobę. Konieczne może być indywidualne dostosowanie dawki.

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci w podeszłym wieku:

Podobnie jak inne przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne produkty lecznicze, Symquel XR należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie terapii. Konieczne może być wolniejsze zwiększanie dawki produktu leczniczego Symquel XR i stosowanie mniejszej dawki dobowej w porównaniu do dawek stosowanych u młodszych pacjentów, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta. Średni klirens kwetiapiny w osoczu u pacjentów w podeszłym wieku był zmniejszony o 30% do 50% w porównaniu z wartościami występującymi u młodszych pacjentów. U osób w podeszłym wieku leczenie należy rozpoczynać od dawki wynoszącej 50 mg na dobę. Następnie dawkę można zwiększyć o 50 mg na dobę do dawki skutecznej, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

U pacjentów w podeszłym wieku z ciężkimi epizodami depresji w przebiegu dużej depresji dawkowanie należy rozpoczynać 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, zaczynając od 50 mg na dobę. Jeśli w oparciu o indywidualną ocenę stanu pacjenta trzeba zwiększyć dawkę do 300 mg na dobę, nie należy wprowadzać tego dawkowania przed 22. dniem leczenia.

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

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 Symquel XR należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie stosowania. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpocząć od dawki wynoszącej 50 mg na dobę. Dawkę można zwiększać o 50 mg na dobę, aż do dawki skutecznej, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

Populacja pediatryczna:

Dzieci i młodzież:

Produktu leczniczego Symquel XR nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak danych uzasadniających stosowanie w tej grupie wiekowej. Dostępne dane z badań klinicznych z grupą kontrolną placebo przedstawione są w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Sposób podawania:

Symquel XR powinien być podawany raz na dobę, bez pokarmu (co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem). Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich dzielić, żuć ani kruszyć.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Symquel XR jest wskazany w leczeniu schizofrenii, zaburzenia afektywnego dwubiegunowego oraz jako leczenie wspomagające w ciężkich epizodach depresyjnych w przebiegu dużej depresji, dlatego profil bezpieczeństwa powinien być określony w oparciu o indywidualne rozpoznanie i dawkę stosowaną u pacjenta.

Nie ustalono długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w leczeniu wspomagającym u pacjentów z dużą depresją, określono natomiast skuteczność i bezpieczeństwo u dorosłych pacjentów, u których zastosowano monoterapię (patrz punkt 5.1).

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

Symquel XR nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia, ze względu na brak danych popierających stosowanie w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne dotyczące stosowania kwetiapiny wykazały, iż w porównaniu do znanego profilu bezpieczeństwa określonego dla pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8), poszczególne działania niepożądane występowały ze zwiększoną częstością u dzieci i młodzieży (zwiększony apetyt, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy, wymioty) lub mogą mieć różne konsekwencje dla dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe) oraz zidentyfikowano jedno działanie nieobserwowane wcześniej w badaniach u pacjentów dorosłych (zwiększone ciśnienie krwi). U dzieci i młodzieży wykryto również zmiany w testach czynności tarczycy.

Ponadto, długotrwałe bezpieczeństwo oddziaływania terapii z zastosowaniem kwetiapiny na wzrost i dojrzewanie badano nie dłużej niż przez 26 tygodni. Długotrwałe implikacje na rozwój poznawczy i zachowawczy nie są znane.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną wśród dzieci i młodzieży, podawaniu kwetiapiny towarzyszyła zwiększona w porównaniu z placebo, częstość objawów pozapiramidowych u pacjentów ze schizofrenią, oraz epizodami manii i depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (patrz punkt 4.8).

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego:

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

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

Inne zaburzenia psychiczne, w których zalecany jest produkt leczniczy Symquel XR, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi epizodami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza badań klinicznych z grupą kontrolną placebo nad przeciwdepresyjnymi produktami leczniczymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone w porównaniu z placebo ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne.

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

W krótkotrwałych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, z udziałem pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym stwierdzono zwiększone ryzyko zachowań samobójczych u młodych pacjentów (młodszych niż 25 lat), leczonych kwetiapiną w porównaniu z leczonymi placebo (odpowiednio 3,0% wzgl. 0%). U pacjentów z dużą depresją biorących udział w badaniach klinicznych ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych u młodych pacjentów (poniżej 25. roku życia) wynosiło 2,1% (3/144) w grupie kwetiapiny i 1,3% (1/75) w grupie placebo.

Objawy pozapiramidowe:

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo wśród dorosłych pacjentów stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych w porównaniu do grupy placebo u pacjentów leczonych z powodu ciężkich epizodów depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego i dużej depresji (patrz punkt 4.8 i 5.1).

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

Dyskinezy późne:

Jeśli wystąpią oznaki i objawy późnych dyskinez, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania produktu leczniczego Symquel XR. Objawy dyskinez późnych mogą się pogłębić lub rozwinąć po przerwaniu terapii (patrz punkt 4.8).

Senność i zawroty głowy:

Leczenie kwetiapiną było związane z występowaniem senności i zbliżonych objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z epizodami depresji w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym i dużej depresji, objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały przede wszystkim łagodne do umiarkowanego nasilenie. Pacjenci z depresją w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego oraz pacjenci z ciężkimi epizodami depresji w przebiegu dużej depresji, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt lekarskich podczas pierwszych 2 tygodni od wystąpienia senności, lub do czasu poprawy, a rozważenie przerwania leczenia może być konieczne.

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 (upadków), szczególnie u pacjentów w

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

Choroby układu krążenia:

Symquel XR należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu krążenia, zaburzeniami krążenia mózgowego, a także w przypadku innych chorób predysponujących do niskiego ciśnienia tętniczego. Kvetiapina może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki, dlatego też należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wolniejsze jej zwiększanie, jeśli wystąpi taka potrzeba. U pacjentów z pierwotnymi chorobami układu krążenia rozważyć można wolniejsze zwiększanie dawki.

Napady drgawek:

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

Złośliwy zespół neuroleptyczny:

Złośliwy zespół neuroleptyczny związany jest ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym również kwetiapiny (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyny. W razie ich wystąpienia należy przerwać terapię produktem leczniczym Symquel XR i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia:

W badaniach klinicznych niezbyt często raportowano o występowaniu ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła w ciągu kilku miesięcy po rozpoczęciu terapii kwetiapiną. Brak wyraźnej zależności od dawki. Z doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu wynika, iż po przerwaniu terapii kwetiapiną leukopenia i (lub) neutropenia ustępowały. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka neutropenii są: mała liczba białych krwinek przed rozpoczęciem leczenia oraz neutropenia wywołana przez leki w wywiadzie. Należy przerwać stosowanie kwetiapiny, jeśli liczba neutrofilów wynosi $<1,0 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych infekcji oraz kontrolować liczbę neutrofilów (aż przekroczy $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

Interakcje:

Patrz także punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnymi induktorami enzymów wątrobowych, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, znacząco zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność terapii kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe terapię produktem leczniczym Symquel XR można rozpocząć, jeśli w opinii lekarza korzyści wynikające ze stosowania produktu leczniczego Symquel XR przeważają nad ryzykiem związanym z przerwaniem stosowania induktorów enzymów wątrobowych. Jest ważne, aby jakiekolwiek zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywać stopniowo i, jeśli jest to konieczne, zastąpić go lekiem nieindukującym enzymów wątrobowych (np. walproinian sodu).

Masa ciała:

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

Hiperglikemia:

Rzadko zgłaszano przypadki hiperglikemii i (lub) rozwoju lub nasilenia cukrzycy, której rzadko towarzyszyła kwasica ketonowa lub śpiączka; wystąpiło kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). Niekiedy donoszono o wcześniejszym zwiększeniu masy ciała, co mogło być czynnikiem

sprzyjającym. Zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną, zgodną z wytycznymi dotyczącymi stosowania przeciwpsychotycznych produktów leczniczych. Pacjenci stosujący jakikolwiek przeciwpsychotyczny produkt leczniczy, w tym kwetiapinę, powinni być obserwowani pod względem wystąpienia 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 pod względem pogorszenia wyrównania stężenia glukozy. Należy regularnie kontrolować masę ciała.

Lipidy:

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

Ryzyko metaboliczne:

Ze względu na obserwowane w badaniach klinicznych zmiany dotyczące masy ciała, stężenia glukozy (patrz Hiperglikemia) i lipidów we krwi, pacjenci (w tym ci z prawidłowymi parametrami wyjściowymi) mogą doświadczyć pogorszenia profilu metabolicznych czynników ryzyka. Należy wówczas postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną (patrz punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QT:

Dane z badań klinicznych i ze stosowania kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego wykazały, iż podawanie kwetiapiny nie jest związane z przewlekłym wydłużeniem bezwzględnego odstępu QT. Po zarejestrowaniu, wydłużenie odstępu QT obserwowano podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) i po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie jednak jak w przypadku innych przeciwpsychotycznych produktów leczniczych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina zalecana jest pacjentom z chorobami układu krążenia lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Ostrożność zalecana jest również, jeśli kwetiapina stosowana jest jednocześnie z innymi produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT albo z neuroleptykami, 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).

Odstawienie leku:

Po nagłym przerwaniu stosowania kwetiapiny obserwowano wystąpienie ostrych objawów odstawienia, takich jak bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Zaleca się stopniowe odstawianie kwetiapiny przez okres przynajmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z objawami psychicznymi w przebiegu chorób otępiennych:

Symquel XR nie jest zarejestrowany do leczenia pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychicznymi w przebiegu chorób otępiennych.

W badaniach klinicznych z randomizacją, z grupą kontrolną placebo, z zastosowaniem niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych, przeprowadzonych z udziałem pacjentów z otępieniem, obserwowano około trzykrotne zwiększenie ryzyka działań niepożądanych ze strony naczyń mózgu. Mechanizm wpływający na zwiększenie ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych i w innych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Symquel XR u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru.

Metaanaliza badań nad atypowymi przeciwpsychotycznymi produktami leczniczymi wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychicznymi w przebiegu choroby otępiennej występuje zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Jednakże, w dwóch badaniach z grupą kontrolną placebo, z okresem obserwacji 10 tygodni, dotyczących stosowania kwetiapiny, przeprowadzonych w takiej samej grupie pacjentów (n=710, średnia wieku 83 lata, zakres: 56–99 lat) umieralność w grupie stosującej kwetiapinę wynosiła 5,5%, a w grupie otrzymującej placebo 3,2%. Przyczyny zgonu pacjentów w trakcie badań klinicznych były różne,

zgodne z oczekiwanymi dla tej populacji. Na podstawie tych danych nie można ustalić związku między stosowaniem kwetiapiny i zgonami pacjentów w podeszłym wieku z chorobą otępienną.

Dysfagia:

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

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. VTE, Venous Thromboembolism):

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych raportowano o przypadkach żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. VTE, *venous thromboembolism*). Ponieważ u pacjentów stosujących leki przeciwpsychotyczne często występują czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka tej choroby przed i podczas terapii produktem leczniczym Symquel XR oraz podjąć działania zapobiegające wystąpieniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Zapalenie trzustki:

Zapalenie trzustki obserwowano w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu. Podczas obserwacji zebranej po wprowadzeniu leku do obrotu u wielu pacjentów wystąpiły czynniki wiążące się z zapaleniem trzustki, w tym zwiększenie stężenia trójglicerydów (patrz punkt 4.4), kamienie żółciowe oraz spożywanie alkoholu, choć nie u wszystkich pacjentów występowały czynniki ryzyka.

Dodatkowe informacje:

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

Laktoza:

Tabletki Symquel XR zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany przez pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na wpływ kwetiapiny na czynność ośrodkowego układu nerwowego, Symquel XR powinien być ostrożnie stosowany w połączeniu z innymi produktami leczniczymi działającymi na ośrodkowy układ nerwowy i z alkoholem.

Głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącego udział w metabolizmie kwetiapiny jest cytochrom P450 CYP 3A4. W badaniu interakcji przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne stosowanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem, inhibitorem CYP3A4, powodowało zwiększenie AUC kwetiapiny o 5 do 8 razy. Na tej podstawie, jednoczesne stosowanie kwetiapiny i inhibitorów CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się także spożywania soku grejpfrutowego podczas terapii kwetiapiną.

W badaniach z zastosowaniem dawek wielokrotnych, prowadzonych w celu ustalenia właściwości farmakokinetycznych kwetiapiny podawanej przed leczeniem i podczas leczenia karbamazepiną (lek indukujący enzymy wątrobowe), jednoczesne stosowanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Ten zwiększony klirens powodował zmniejszenie ekspozycji układowej na kwetiapinę (mierzonej przez AUC) średnio do 13% ekspozycji występującej podczas stosowania samej kwetiapiny; jednakże, u niektórych pacjentów obserwowano silniejsze działanie. Jako konsekwencja tej interakcji nastąpić może zmniejszenie stężenia kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność terapii produktem leczniczym Symquel XR. Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (inny lek indukujący enzymy mikrosomalne) powodowało istotne zwiększenie klirensu kwetiapiny, o około 450%. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe,

rozpoczęcie terapii produktem leczniczym Symquel XR może nastąpić, jeśli w opinii lekarza korzyści z zastosowania produktu leczniczego Symquel XR przewyższają ryzyko wynikające z przerwania stosowania induktorów enzymów wątrobowych. Jest ważne, żeby jakakolwiek zmiana dawkowania induktora odbywała się stopniowo, a w razie potrzeby należy go zastąpić lekiem nieindukującym enzymów wątrobowych (np. walproinian sodu) (patrz punkt 4.4).

Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się znacząco w przypadku jednoczesnego zastosowania leku przeciwdepresyjnego imipraminy (inhibitor CYP 2D6) lub fluoksetyny (inhibitor CYP3A4 i CYP2D6).

Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się istotnie w przypadku jednoczesnego zastosowania przeciwpsychotycznych produktów leczniczych, tj. rysperydonu lub haloperydolu. Jednoczesne podawanie kwetiapiny i tiorydazyny powoduje zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%.

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

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

Właściwości farmakokinetyczne walproinianu sodu i kwetiapiny nie zmieniają się w stopniu klinicznie istotnym, w przypadku jednoczesnego zastosowania. Retrospektywne badanie obejmujące dzieci oraz młodych dorosłych otrzymujących walproinian, kwetiapinę lub oba leki wykazało większą częstość występowania leukopenii i neutropenii w populacji przyjmującej oba leki w porównaniu w grupami przyjmującymi jeden lek.

Nie prowadzono badań interakcji z produktami leczniczymi często stosowanymi w leczeniu zaburzeń układu krążenia.

Zalecana jest ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z lekami mogącymi powodować zaburzenia elektrolitowe lub wydłużać odstęp QT.

Zgłaszano przypadki fałszywie dodatniego wyniku testu immunologicznego na obecność metadonu i trójpierścieniowych przeciwdepresyjnych produktów leczniczych u pacjentów, którzy zażywali kwetiapinę. Zaleca się potwierdzenie kwestionowanego wyniku przez wykonanie odpowiedniego badania chromatograficznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ustalono jeszcze bezpieczeństwa i skuteczności stosowania kwetiapiny u kobiet w ciąży. Dotychczas w badaniach na zwierzętach nie wykazano szkodliwego wpływu, ale nie badano możliwego wpływu na oko płodu. Dlatego też, Symquel XR może być stosowany w okresie ciąży tylko wówczas, gdy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Objawy odstawienia były obserwowane u noworodków, których matki w czasie ciąży przyjmowały kwetiapinę.

U noworodków narażonych na leki przeciwpsychotyczne (w tym kwetiapinę) w trzecim trymestrze ciąży występuje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) objawów odstawiennych, których nasilenie i czas trwania po porodzie mogą się różnić. Obserwowano przypadki pobudzenia, hipertonii, drżenia, senności, zaburzeń oddechowych lub zaburzeń karmienia. W związku z powyższym, noworodki należy uważnie monitorować.

Karmienie piersią

Dostępne są publikacje na temat przypadków dotyczących wydzielania kwetiapiny do mleka ludzkiego, jednak stopień wydzielania nie był konsekwentny.

Nie wiadomo, w jakim stopniu kwetiapina przenika do mleka kobiecego. Kobiетom karmiącym piersią należy zatem radzić, aby unikały karmienia piersią podczas stosowania produktu leczniczego Symquel XR.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia kwetiapiną to senność, zawroty głowy, suchość w ustach, łagodne osłabienie, zaparcie, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne i niestrawność.

Tak jak w przypadku innych przeciwpsychotycznych produktów leczniczych, stosowaniu kwetiapiny towarzyszyć może zwiększenie masy ciała, omdlenie, złośliwy zespół neuroleptyczny, leukopenia, neutropenia, obrzęki obwodowe.

Częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny zostały podane w formacie zgodnym z zaleceniami Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group 1995).

Częstość występowania działań niepożądanych została sklasyfikowana w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
<i>Bardzo często:</i>	zmniejszenie stężenia hemoglobiny ²³
<i>Często:</i>	leukopenia ^{1, 29} , zmniejszenie liczby krwinek białych obojętnochłonnych, zwiększenie liczby granulocytów eozynochłonnych ²⁸
<i>Niezbyt często:</i>	trombocytopenia, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi ¹⁴
<i>Rzadko:</i>	agranulocytoza ²⁷
<i>Nieznana:</i>	neutropenia ¹
Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Niezbyt często:</i>	nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skórne)
<i>Bardzo rzadko:</i>	reakcja anafilaktyczna ⁶
Zaburzenia endokrynologiczne	
<i>Często:</i>	hiperprolaktynemia ¹⁶ , zmniejszenie stężenia całkowitej T_4 ²⁵ , zmniejszenie stężenia wolnej T_4 ²⁵ , zmniejszenie stężenia całkowitej T_3 ²⁵ , wzrost stężenia TSH ²⁵
<i>Niezbyt często:</i>	zwiększenie stężenia wolnej T_3 ²⁵ , niedoczynność tarczycy ²²
<i>Bardzo rzadko:</i>	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
<i>Bardzo często:</i>	wzrost stężenia trójglicerydów w surowicy krwi ^{11,31} wzrost stężenia cholesterolu całkowitego (głównie cholesterolu frakcji LDL) ^{12, 31} zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL ^{18, 31}

	wzrost masy ciała ^{9, 31}
Często:	zwiększone łaknienie, wzrost stężenia glukozy we krwi do poziomu występującego przy hiperglikemii ^{7,31}
Niezbyt często:	hiponatremia ²⁰ , cukrzyca ^{1, 5, 6}
Rzadko:	zespół metaboliczny ³⁰
Zaburzenia psychiczne	
Często:	niezwykłe sny i koszmary senne, wyobrażenia i zachowania samobójcze ²¹
Rzadko:	somnambulizm i powiązane reakcje, w tym mówienie przez sen oraz zaburzenia odżywiania związane ze snem
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	zawroty głowy ^{4,17} , senność ^{2,17} , ból głowy, objawy pozapiramidowe ^{1,22}
Często:	omdlenia ^{4,17} , dyzartria
Niezbyt często:	drgawki ¹ , zespół niespokojnych nóg, późne dyskinezy ^{1,6}
Zaburzenia oka	
Często:	niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	
Często:	tachykardia ⁴ , kołatanie serca ²⁴
Niezbyt często:	wydłużenie odcinka QT ^{1,13,19} bradykardia ^{xx}
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	niedociśnienie ortostatyczne ^{4,17}
Rzadko:	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa ¹
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	zapalenie błony śluzowej nosa, duszność ²⁴
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	suchość w ustach
Często:	zaparcia, niestrawność, wymioty ²⁶
Niezbyt często:	dysfagia ⁸
Rzadko:	zapalenie trzustki ¹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	wzrost aktywności aminotransferazy w surowicy (ALT, AST) ³ , wzrost aktywności gamma-GT ³
Rzadko:	żółtaczka ⁶ zapalenie wątroby ⁶
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko:	obrzęk naczynioruchowy ⁶ , zespół Stevensa i Johnsona ⁶
Nie znana:	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo rzadko:	rabdomioliza

Ciąża, połóg i okres okołopołogowy	
Nie znana:	zespół objawów odstawiennych u noworodków ³²
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często:	zaburzenia seksualne
Rzadko:	priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia miesiączkowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	objawy odstawienne ^{1,10}
Często:	łagodne osłabienie, obrzęki obwodowe, drażliwość, gorączka
Rzadko:	złośliwy zespół neuroleptyczny ¹ hipotermia
Badania diagnostyczne	
Rzadko:	zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi ¹⁵ .

1. Patrz punkt 4.4
2. Sennieść może wystąpić zwykle podczas pierwszych dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia i zazwyczaj ustępuje podczas dalszego stosowania kwetiapiny.
3. Obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz (ALAT, AspAT) lub gamma-GT w surowicy u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Objawy te zwykle ustępowały w trakcie dalszego leczenia kwetiapiną.
4. Podobnie jak inne przeciwpsychotyczne produkty lecznicze o działaniu blokującym receptory α_1 -adrenergiczne, kwetiapina może często powodować niedociśnienie ortostatyczne, któremu towarzyszą zawroty głowy, tachykardia, a u niektórych pacjentów omdlenia, szczególnie w początkowej fazie zwiększania dawki leku. (Patrz punkt 4.4).
5. W bardzo rzadkich przypadkach dochodziło do nasilenia objawów stwierdzonej wcześniej cukrzycy.
6. Oszacowane częstości działań niepożądanych pochodzą z danych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wynikających z zastosowania kwetiapiny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.
7. Stężenie glukozy we krwi na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) lub stężenie glukozy we krwi nie na czczo ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) przynajmniej w jednym badaniu.
8. Zwiększenie częstości występowania zaburzeń połykania po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo, obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego.
9. Na podstawie zwiększenia masy ciała o $>7\%$ w porównaniu z wyjściową masą ciała. Występuje głównie w pierwszych tygodniach leczenia pacjentów dorosłych.
10. Najczęściej obserwowanymi objawami odstawiennymi występującymi w badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, ból głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość tych reakcji zmniejszyła się znacząco po tygodniu od przerwania terapii.
11. Stężenie trójglicerydów ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacjenci <18 lat) przynajmniej w jednym badaniu.
12. Stężenie cholesterolu ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pacjenci <18 lat) przynajmniej w jednym badaniu. Wzrost stężenia cholesterolu LDL o ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) obserwowany był bardzo często. Średnia zmiana stężenia u pacjentów, u których obserwowano ten wzrost, wynosiła 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l)
13. Patrz tekst poniżej.
14. Liczba płytek $\leq 100 \times 10^9/l$ przynajmniej w jednym badaniu.
15. W oparciu o działania niepożądane raportowane podczas badań klinicznych, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej nie jest związane ze złośliwym zespołem neuroleptycznym.

16. Stężenia prolaktyny (pacjenci >18 lat): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) u mężczyzn; >30 µg/l (>1304,34 pmol/l) u kobiet w dowolnym czasie.
 17. Może prowadzić do upadków.
 18. Stężenie cholesterolu HDL: <40 mg/dl (1,025 mmol/l) u mężczyzn; <50 mg/dl (1,282 mmol/l) u kobiet w dowolnym czasie.
 19. Częstość występowania u pacjentów, u których następuje wydłużenie odstępu QT z <450 ms do ≥450 ms (o ≥30 ms). W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo dotyczących stosowania kwetiapiny średnia zmiana i częstość występowania u pacjentów z klinicznie znaczącym przesunięciem odcinka QT były podobne w grupach przyjmujących kwetiapinę i placebo.
 20. Co najmniej jeden epizod zmiany stężenia w zakresie od >132 mmol/l do ≤132 mmol/l.
 21. Podczas terapii kwetiapiną lub zaraz po przerwaniu stosowania leku obserwowano przypadki myśli i zachowań samobójczych (patrz punkty 4.4 i 5.1).
 22. Patrz punkt 5.1.
 23. U 11% pacjentów biorących udział we wszystkich badaniach nad kwetiapiną, włączając otwarte fazy przedłużonej obserwacji, zaobserwowano przynajmniej jeden przypadek zmniejszenia stężenia hemoglobiny do ≤13 g/dl (8,07 mmol/l) u mężczyzn i ≤12 g/dl (7,45 mmol/l) u kobiet. U tych pacjentów średnie maksymalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny za każdym razem wynosiło -1,50 g/dl.
 24. Przypadki te często występowały przy jednoczesnym występowaniu tachykardii, zawrotów głowy, niedociśnienia ortostatycznego i (lub) chorobach serca/układu oddechowego wywołujących objawy.
 25. W oparciu o zmianę z prawidłowej wartości początkowej do wartości o potencjalnym znaczeniu klinicznym w którymkolwiek momencie po otrzymaniu wartości w punkcie początkowym we wszystkich badaniach. Zmiany wartości całkowitej T4, wolnej T4, całkowitej T3 i wolnej T3 zdefiniowano jako <0.8 x DGN (pmol/l) a zmiana wartości TSH to > 5 mIU/l w każdym momencie.
 26. W oparciu o zwiększoną częstość występowania wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 roku życia).
 27. Zmiany dotyczące krwinek białych obojętnochłonnych z ≥1.5 x 10⁹/l po włączeniu do badania do <0.5 x 10⁹/l w każdym momencie leczenia.
 28. W oparciu o zmianę z prawidłowej wartości początkowej do wartości o potencjalnym znaczeniu klinicznym w którymkolwiek momencie po otrzymaniu wartości w punkcie początkowym we wszystkich badaniach. Zmiany wartości granulocytów eozynochłonnych zdefiniowano jako >1x 10⁹ komórek/l w każdym momencie.
 29. W oparciu o zmianę z prawidłowej wartości początkowej do wartości o potencjalnym znaczeniu klinicznym w którymkolwiek momencie po otrzymaniu wartości w punkcie początkowym we wszystkich badaniach. Zmiany WBC zdefiniowano jako ≤ 3X10⁹ komórek/l w każdym momencie.
 30. W oparciu o doniesienia występowania działań niepożądanych dotyczących zespołu metabolicznego ze wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny.
 31. U niektórych pacjentów, pogorszenie o więcej niż jeden czynnik metaboliczny taki jak waga, stężenie glukozy i lipidów we krwi obserwowano w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.4).
 32. Patrz punkt 4.6
- XX. Może wystąpić na początku lub niedługo po rozpoczęciu leczenia i być związana z niedociśnieniem i / lub omdleniami. Częstość określona na podstawie zgłoszonych działań niepożądanych w postaci bradykardii i powiązanych zdarzeń we wszystkich badaniach klinicznych z kwetiapiną.

Podczas stosowania neuroleptycznych produktów leczniczych obserwowano przypadki wydłużenia odstępu QT, komorowych zaburzeń rytmu, nagłych niespodziewanych zgonów, zatrzymania akcji serca i *torsades de pointes*, które są uznane za charakterystyczne dla tej grupy produktów leczniczych.

Dzieci i młodzież (10 do 17 lat)

W przypadku dzieci i młodzieży należy rozważyć te same działania niepożądane, co opisane powyżej u pacjentów dorosłych. Poniżej przedstawiono podsumowanie działań niepożądanych, które u dzieci i

młodzieży (10–17 lat) obserwowano z większą częstością niż u pacjentów dorosłych lub które nie zostały zidentyfikowane w przypadku osób dorosłych.

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10000$).	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
<i>Bardzo często:</i>	zwiększone łaknienie
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Bardzo często:</i>	wymioty
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Często:</i>	drażliwość ⁴
Badania diagnostyczne	
<i>Bardzo często:</i>	zwiększenie stężenia prolaktyny ¹ , wzrost ciśnienia krwi ²

1. Stężenie prolaktyny (pacjenci < 18 lat): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) u chłopców; > 26 $\mu\text{g/l}$ ($> 1130,428$ pmol/l) u dziewcząt, w dowolnym czasie. U mniej niż 1% pacjentów występował wzrost stężenia prolaktyny > 100 $\mu\text{g/l}$.
2. W oparciu o przesunięcia powyższych klinicznie znaczących wartości progowych (zaczerpnięte z kryteriów stosowanych przez National Institutes of Health) lub zwiększenie o > 20 mm Hg skurczowego lub > 10 mm Hg rozkurczowego ciśnienia krwi w dowolnym momencie w czasie trwania 2 badań klinicznych (3-6 tygodni) z grupą kontrolną placebo, przeprowadzonych wśród dzieci i młodzieży.
3. Uwaga: częstość występowania jest zgodna z obserwowaną u pacjentów dorosłych, ale drażliwość może być związana z innymi implikacjami klinicznymi u dzieci i młodzieży, niż u pacjentów dorosłych.

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#)*.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych raportowano o przypadku zgonu po ostrym przedawkowaniu kwetiapiny w dawce 13,6 g, jak również po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu, po przyjęciu małej dawki 6 g samej kwetiapiny. Jednakże, zgłoszono także przypadek przeżycia po ostrym przedawkowaniu do 30 g kwetiapiny. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu raportowano przedawkowania samej kwetiapiny, prowadzącym do zgonu lub śpiączki. Ponadto, następujące zdarzenia obserwowano podczas stosowania monoterapii kwetiapiną: wydłużenie odcinka QT, napady padaczkowe, stan padaczkowy, rabdomioliza, depresja układu oddechowego, zatrzymanie moczu, splątanie, stan majaczeniowy i (lub) pobudzenie.

U pacjentów z współistniejącymi chorobami układu krążenia istnieje większe ryzyko wystąpienia bardziej nasilonych objawów przedawkowania (patrz punkt 4.4: Choroby układu krążenia).

Na ogół zgłaszane objawy podmiotowe i przedmiotowe były takie same, jak wynikające z nasilenia znanych działań farmakologicznych substancji czynnej, to jest senność i uspokojenie, tachykardia i niedociśnienie.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie ma swoistego antidotum kwetiapiny. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów, należy rozważyć możliwość zażycia kilku leków. Zalecane jest podjęcie działań z zakresu intensywnej opieki medycznej, w tym uzyskanie i utrzymywanie drożności dróg oddechowych, zapewnienie odpowiedniego natlenienia i wentylacji, monitorowanie i podtrzymywanie czynności układu krążenia. Chociaż zapobieganie wchłanianiu w przypadku przedawkowania nie zostało przebadane, w ciężkich zatruciach wskazane może być płukanie żołądka, przeprowadzone, w miarę możliwości, w ciągu godziny od przyjęcia produktu leczniczego. Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego. Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą opieką i kontrolą lekarską, aż do powrotu do zdrowia. W razie przedawkowania kwetiapiną, oporne na leczenie niedociśnienie należy leczyć odpowiednimi środkami, w tym poprzez podawanie dożylnych płynów i (lub) środków sympatykomimetycznych. Należy unikać epinefryny i dopaminy, ponieważ w przypadku blokady alfa wywołanej przez kwetiapinę beta stymulacja może pogorszyć niedociśnienie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne, przeciwpsychotyczne; diazepiny, oksazepiny, tiazepiny i oksepiny,
kod ATC: N05A H04

Mechanizm działania:

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej czynny metabolit obecny w osoczu ludzkim, norkwetiapina, oddziałują z wieloma receptorami neuroprzekątnikowymi. Kwetiapina i norkwetiapina wykazują powinowactwo do receptorów serotoninowych (5HT₂) i receptorów dopaminowych D₁ i D₂ w mózgu. Uważa się, że za przeciwpsychotyczne właściwości kliniczne i małą częstość pozapiramidowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny, w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi odpowiada połączenie antagonizmu wobec receptorów 5HT₂ i D₂ oraz bardziej wybiórczego działania na receptory 5HT₂ niż D₂. Dodatkowo, norkwetiapina wykazuje duże powinowactwo do czynnika transportującego noradrenalinę. Kwetiapina i norkwetiapina wykazują również duże powinowactwo do receptorów histaminergicznych i α₁-adrenergicznych oraz mniejsze powinowactwo do receptorów α₂-adrenergicznych i serotoninowych 5HT_{1A}. Kwetiapina nie wykazuje znaczącego powinowactwa do receptorów muskarynowych ani benzodiazepinowych.

Rezultat działania farmakodynamicznego:

Kwetiapina wykazuje aktywność w testach aktywności przeciwpsychotycznej, takich jak test warunkowego unikania. Kwetiapina hamuje także działanie agonistów dopaminy, co można zbadać zarówno behawioralnie, jak i elektrofizjologicznie, oraz zwiększa stężenie metabolitów dopaminy, co jest neurochemicznym wskaźnikiem blokady receptorów D₂.

Z badań przedklinicznych wskazujących na możliwość wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych wynika, że kwetiapina jest odmienna od standardowych leków przeciwpsychotycznych i ma atypowy profil. Podczas przewlekłego stosowania kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów dopaminowych D₂. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie katalепtyczne po dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D₂. Podczas przewlekłego stosowania, kwetiapina wykazuje wybiórcze działanie na układ limbiczny, wywołując blokadę depolaryzacyjną szlaku mezo limbicznego, nie wpływając na zawierające dopaminę neurony układu nigrostriatalnego. Kwetiapina, po ostrym i przewlekłym podawaniu, w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małp z rodzaju *Cebus* uwrażliwionych podawaniem haloperydolu albo nieotrzymujących wcześniej haloperydolu (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna:

Schizofrenia

Skuteczność produktu leczniczego Symquel XR w leczeniu schizofrenii została potwierdzona w 6-tygodniowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo u pacjentów ze schizofrenią spełniających kryteria DSM-IV oraz jednym badaniem klinicznym z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną u pacjentów ze stabilną klinicznie schizofrenią, w którym kwetiapinę w postaci tabletki o natychmiastowym uwalnianiu zamieniono na kwetiapinę w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

W badaniu z grupą kontrolną 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 istotną statystycznie poprawą objawów psychotycznych w porównaniu z placebo. Działanie to było większe w przypadku stosowania dawek 600 mg i 800 mg w porównaniu z dawką 400 mg.

W 6-tygodniowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną przyjmującą substancję czynną, z oceną zmiany produktu leczniczego, pierwszorzędnym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, u których obserwowano brak skuteczności, np. którzy przegrali udział w badaniu z powodu braku skuteczności lub u 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 mg 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 ustabilizowanych pacjentów ze schizofrenią, którzy przez 16 tygodni przyjmowali terapię podtrzymującą kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wykazała 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 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. W szczególności, podczas długotrwałego stosowania kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu nie wzrosła liczba zgłaszanych pozapiramidowych działań niepożądanych i przypadków zwiększenia masy ciała.

Zaburzenie afektywne dwubiegunowe

W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano monoterapię kwetiapiną w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, wykazała ona większą skuteczność niż placebo w zmniejszaniu objawów maniakalnych, w 3. i 12. tygodniu leczenia. Znaczącą skuteczność kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo wykazano w kolejnym trzytygodniowym badaniu. Kwetiapina w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu podawana była w dawkach w zakresie od 400 do 800 mg na dobę, a średnia dawka wynosiła około 600 mg na dobę. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny z solą sodową walproinianu lub litem w leczeniu ostrych, umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych przez 3 i 6 tygodni są ograniczone, jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez pacjentów. Dane wykazały, iż w 3. tygodniu występuje efekt addycyjny. Kolejne badanie nie wykazało efektu addycyjnego w 3. tygodniu leczenia.

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

W 4 dodatkowych badaniach klinicznych dotyczących stosowania kwetiapiny, podczas 8-tygodniowej terapii u pacjentów z epizodami depresji o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I i II, stosowanie kwetiapiny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg i 600 mg, było znacząco skuteczniejsze niż placebo w odniesieniu do odpowiednich wartości: średnia poprawa w skali MADRS i odpowiedź zdefiniowana jako przynajmniej 50% poprawa całkowitego wyniku w skali MADRS, w porównaniu do wartości wyjściowych. Nie stwierdzono różnicy efektu pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących kwetiapinę w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 300 mg a otrzymującymi dawkę 600 mg.

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

uwalnianiu w dawce 300 lub 600 mg było skuteczniejsze w porównaniu z placebo, w odniesieniu do objawów depresji, ale nie w odniesieniu do objawów maniakalnych.

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przeciwdziałania nawrotom oceniających kwetiapinę w połączeniu z lekami stabilizującymi nastrój u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, połączenie z kwetiapiną wykazało większą skuteczność niż leki stabilizujące nastrój stosowane w monoterapii w wydłużaniu czasu do nawrotu zmienionego nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego). Kwetiapinę podawano w dawce od 400 mg do 800 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych w połączeniu z litem lub walproinianem.

W jednym długotrwałym badaniu (do 2 lat stosowania) z oceną przeciwdziałania nawrotom u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, kwetiapina wykazała większą skuteczność w porównaniu z placebo w wydłużaniu czasu do nawrotu zaburzeń nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego) u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I. Zaburzenia 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, stwierdzono, że zmiana terapii była, jak się wydaje, związana z wydłużeniem czasu do nawrotu zaburzeń nastroju.

Ciężkie epizody depresyjne w dużej depresji

Dwa krótkotrwałe (6-tygodniowe) badania obejmowały pacjentów, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź na przynajmniej jeden przeciwdepresyjny produkt leczniczy. 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, citalopram, 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 LS w stosunku do placebo: 2–3,3 punktu).

Nie oceniono długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia wspomagającego u pacjentów z dużą depresją. 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 dużą depresją, kwetiapina w postaci o przedłużonym uwalnianiu stosowana w dawkach 50 mg, 150 mg i 300 mg na dobę wykazała lepszą skuteczność niż placebo w łagodzeniu objawów depresyjnych, ocenioną przez zmniejszenie punktacji ogólnej w skali MADRS (średnia zmiana LS w stosunku do placebo 2–4 punktów).

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

W krótkotrwałym (9 tygodni) badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów w podeszłym wieku (66 do 89 lat) bez choroby otępiennej, ale z dużą depresją, kwetiapina w postaci o przedłużonym uwalnianiu, dawkowana elastycznie w zakresie od 50 mg do 300 mg na dobę, wykazała większą skuteczność niż placebo w ograniczaniu objawów depresyjnych, co wykazano przez poprawę ogólnych wyników w skali MADRS (średnia zmiana LS w stosunku do placebo -7,54). W tym badaniu pacjenci byli przydzieleni losowo do grupy otrzymującej kwetiapinę w postaci o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 50 mg na dobę w dniach 1.–3.; dawka mogła być zwiększona do 100 mg na dobę w 4. dniu oraz do 150 mg na dobę w 8. dniu. Następnie dawka mogła być zwiększana do 300 mg na dobę, zależnie od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta. Średnia dawka kwetiapiny w postaci o

przedłużonym uwalnianiu wynosiła 160 mg na dobę. Tolerancja na kwetiapinę w postaci o przedłużonym uwalnianiu stosowanej raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku, z pominięciem objawów pozapiramidowych (patrz punkt 4.8 i „Bezpieczeństwo kliniczne” poniżej), była porównywalna do obserwowanej u osób dorosłych (18–65 lat). Odsetek pacjentów randomizowanych powyżej 75. roku życia wynosił 19%.

Bezpieczeństwo stosowania

W krótkotrwałych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych była podobna do 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 dużą depresją i epizodami depresyjnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego większy odsetek objawów pozapiramidowych był obserwowany u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo wśród pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do 3,8% w grupie z placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo dotyczących monoterapii w dużej depresji, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% przy stosowaniu kwetiapiny w postaci 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 dużą depresją, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej kwetiapinę w postaci o przedłużonym uwalnianiu i 2,3% w grupie placebo. W przypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, jak i dużej depresji, częstość pojedynczych działań niepożądanych (np. akatyzji, zaburzeń pozapiramidowych, drżeń, dyskinezji, dystonii, niepokoju, mimowolnych skurczów mięśni, nadaktywności psychoruchowej i sztywności mięśni) nie przekroczyła 4% w żadnej z badanych grup.

W krótkoterminowych, badaniach z grupą kontrolną placebo (trwających od 3 do 8 tygodni) z ustalonymi dawkami (50 mg na dobę do 800 mg na dobę) zaobserwowano średnie zwiększenie masy ciała u pacjentów leczonych kwetiapiną w zakresie od 0,8 kg dla dawki dobowej 50 mg do 1,4 kg dla dawki dobowej 600 mg (z mniejszym wzrostem dla dawki dobowej 800 mg), w porównaniu z 0,2 kg u pacjentów leczonych placebo. Odsetek pacjentów leczonych kwetiapiną, których masa ciała zwiększyła się o $\geq 7\%$ wyniósł od 5,3% dla dawki dobowej 50 mg do 15,5% dla dawki dobowej 400 mg (z mniejszym wzrostem dla dawki dobowej 600 i 800 mg), w porównaniu z 3,7% pacjentów leczonych placebo.

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

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

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, częstość występowania przynajmniej raz liczby neutrofilów $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 1,72% w grupie pacjentów otrzymujących kwetiapinę w porównaniu

do 0,73% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (z grupą kontrolną placebo, otwartych, z grupą kontrolną przyjmującą inną substancję czynną; u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$) częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby neutrofilów $< 0,5 \times 10^9/l$ wynosiła 0,21% w grupie pacjentów leczonych kwetiapiną i 0% w grupie pacjentów otrzymujących placebo, natomiast częstość występowania przynajmniej raz liczby neutrofilów od $\geq 0,5$ do $< 1,0 \times 10^9/l$ wynosiła 0,75% w grupie pacjentów leczonych kwetiapiną i 0,11% w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

Zaćma/zmętnienie soczewki

W badaniu klinicznym z oceną możliwości tworzenia się zaćmy u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi stosujących kwetiapinę (200–800 mg/na dobę) w porównaniu do rysperydonu (2–8 mg/na dobę) odsetek pacjentów ze zwiększeniem stopnia zmętnienia soczewki nie był wyższy w grupie przyjmującej kwetiapinę (4%) w porównaniu do grupy stosującej rysperydon (10%), u pacjentów stosujących lek przez co najmniej 21 miesięcy.

Dzieci i młodzież (10 do 17 lat)

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

W badaniach dotyczących zaburzeń maniakalnych, różnica średniej zmiany LS w odniesieniu do wartości wyjściowej w skali YMRS (substancja czynna minus placebo) wynosiła -5,21 dla kwetiapiny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 400 mg na dobę i -6,56 dla kwetiapiny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 600 mg na dobę. Odsetek odpowiedzi (poprawa według skali YMRS $\geq 50\%$) wynosił 64% w grupie stosującej kwetiapinę w postaci o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 400 mg na dobę, 58% w grupie przyjmującej dawkę 600 mg na dobę i 37% w grupie kontrolnej placebo.

W badaniu dotyczącym schizofrenii, różnica średniej zmiany LS w odniesieniu do wartości wyjściowej w skali PANSS (substancja czynna minus placebo) wynosiła -8,16 w grupie kwetiapiny w dawce 400 mg na dobę i -9,29 w grupie kwetiapiny w dawce 800 mg na dobę. Ani małe (400 mg na dobę) ani duże (800 mg na dobę) dawki kwetiapiny nie wykazały lepszej skuteczności niż placebo pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź, zdefiniowaną jako $\geq 30\%$ zmniejszenia w odniesieniu do wartości wyjściowych w skali PANSS. Zarówno w zaburzeniach maniakalnych, jak i schizofrenii stosowanie większych dawek skutkowało liczbowo mniejszym odsetkiem odpowiedzi.

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

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

Skuteczność kliniczna

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 12,5% w porównaniu z 6% 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.

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.

Długoterminowa skuteczność kliniczna

Przedłużone fazy badań klinicznych bez ślepej próby, z okresem obserwacji 26 tygodni, dotyczących zaostrzeń (n=380 pacjentów), w których kwetiapina podawana była w zmiennych dawkach w zakresie 400–800 mg na dobę, dostarczyły dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania. U dzieci i młodzieży obserwowano wysokie ciśnienie tętnicze oraz zwiększony apetyt, częściej niż u pacjentów dorosłych donoszono też o objawach pozapiramidowych i zwiększeniu stężenia prolaktyny w surowicy (patrz punkt 4.4 i 4.8).

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

Wpływ kwetiapiny na hormony tarczycy

Stosowanie kwetiapiny związane było z zależnym od dawki, zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy we krwi. W krótkotrwałych badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, występowały klinicznie istotne zmiany w stężeniu: całkowitego T₄: 3,4% dla kwetiapiny w porównaniu do 0,6% dla placebo; wolnego T₄: 0,7% dla kwetiapiny w porównaniu do 0,1% dla placebo; całkowitego T₃: 0,54% dla kwetiapiny w porównaniu do 0,0% dla placebo i wolnego T₃: 0,2% dla kwetiapiny i 0,0% dla placebo. Częstość występowania zmian w TSH wynosiła 3,2% dla kwetiapiny w porównaniu z 2,7% w grupie placebo. W krótkotrwałych badaniach z grupą kontrolną placebo częstość występowania zwiędziadlanych, potencjalnie istotnych klinicznie zmian w T_{3i} TSH wynosiła 0,0% dla obu- kwetiapiny i placebo oraz 0,1% dla kwetiapiny w porównaniu do 0,0% dla placebo w przypadku T₄ i TSH. Zmiany te w stężeniu hormonów tarczycy nie były związane z wystąpieniem klinicznie znaczącej niedoczynności tarczycy. Maksymalne zmniejszenie stężenia całkowitego i wolnego T₄ występowało w ciągu pierwszych sześciu tygodni stosowania kwetiapiny, bez dalszego zmniejszenia stężenia podczas długotrwałego leczenia. Niemal we wszystkich przypadkach, przerwanie terapii kwetiapiną związane było z powrotem stężenia całkowitego i wolnego T₄ do wartości prawidłowych, niezależnie od czasu trwania leczenia. U ośmiu pacjentów, u których badano poziom TBG, poziom TBG pozostawał niezmienny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana. Maksymalne stężenie kwetiapiny i norkwetiapiny w osoczu występuje po około 6 godzinach od zastosowania kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu (T_{max}). Maksymalne stężenie molowe 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 (AUC) dla kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu podawanej raz na dobę i takiej samej dawki dobowej kwetiapiny fumaranu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (kwetiapina w postaci o natychmiastowym uwalnianiu), podawanej dwa razy na dobę, jest porównywalna, ale maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest o 13% mniejsze w stanie stacjonarnym. Porównując kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu do kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu, AUC metabolitu – norkwetiapiny jest mniejsze o 18%.

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

Dystrybucja:

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

Metabolizm:

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, przy czym po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny, związki macierzyste w postaci niezmienionej wydalone są z moczem i kałem w mniej niż 5%.

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

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

Eliminacja:

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

Specjalne grupy pacjentów

Płeć:

Właściwości farmakokinetyczne kwetiapiny u mężczyzn i kobiet nie różnią się.

Pacjenci w podeszłym wieku:

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

Zaburzenia czynności nerek:

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

Zaburzenia czynności wątroby:

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

Dzieci i młodzież (10–17 lat)

Dane farmakokinetyczne zostały zebrane u 9 dzieci w wieku od 10-12 lat oraz u 12 młodych osób, które poddane były stabilnej terapii 400 mg kwetiapiny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu, stosowanymi dwa razy dziennie. W stanie stacjonarnym, unormowane zależnie od dawki stężenie w osoczu związku macierzystego, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (10–17 lat) było zbliżone do obserwowanego u pacjentów dorosłych, jednakże C_{max} u dzieci było na poziomie wyższego końca zakresu obserwowanego u dorosłych. AUC i C_{max} czynnego metabolitu, norkwetiapiny, były większe i wynosiły odpowiednio około 62% i 49% u dzieci (10–12 lat) i odpowiednio około 28% i 14% u młodzieży (13–17 lat), w porównaniu z dorosłymi.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Biorąc pod uwagę powyższe dane, korzyści ze stosowania kwetiapiny muszą być zrównoważone z ryzykiem dla pacjenta związanym ze stosowaniem leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu tlenek lekki
Karagen
Powidon K30
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Karagen
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400

Nadruk:

Tusz czarny Opacode S-1-17823 black ink (zawiera glikol propylenowy, żelaza tlenek czarny (E172), szelak)

Symquel XR 50 mg dodatkowo:

Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Symquel XR 200 mg i Symquel XR 300 mg dodatkowo:

Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Symquel XR 50 mg: 27 miesięcy
Symquel XR 200/300/400 mg: 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Symquel XR 50 mg:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Symquel XR 200/300/400 mg:

Produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w składanych tekturowych pudełkach

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w składanych tekturowych pudełkach

Wielkości opakowań: 10, 50, 60, 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SymPhar Sp. z o.o.
ul. Włoska 1
00-777 Warszawa
Polska

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

50 mg: 18912
200 mg: 18913
300 mg: 18914
400 mg: 18915

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

18/11/2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/02/2014