

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symquel, 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Symquel, 25 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera kwetiapiny fumaran, co odpowiada 25 mg kwetiapiny.

Substancje pomocnicze:

Jedna tabletki zawiera 1 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Symquel, 25 mg, tabletki powlekane:

Tabletki powlekane koloru brzoskwiniowego, okrągłe, dwuwypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie schizofrenii.

Leczenie epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Nie wykazano, aby produkt leczniczy Symquel zapobiegał nawrotom epizodów maniakalnych lub depresyjnych (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Symquel należy podawać dwa razy na dobę, niezależnie od posiłków.

Dorośli

W leczeniu schizofrenii:

Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 50 mg kwetiapiny (dzień 1), 100 mg kwetiapiny (dzień 2), 200 mg kwetiapiny (dzień 3) i 300 mg kwetiapiny (dzień 4).

Począwszy od dnia 4. dawkę należy zwiększać do zazwyczaj stosowanej skutecznej dawki w zakresie od 300 do 450 mg kwetiapiny na dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę można dostosowywać w zakresie od 150 do 750 mg kwetiapiny na dobę.

W leczeniu epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego:

Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 100 mg (dzień 1), 200 mg (dzień 2), 300 mg (dzień 3) i 400 mg (dzień 4). Następnie dawka powinna być zwiększana nie więcej niż o 200 mg na dobę do dawki 800 mg kwetiapiny na dobę, do dnia 6. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej na leczenie oraz tolerancji, dawkę należy dostosowywać w zakresie od 200 do 800 mg kwetiapiny na dobę. Zazwyczaj stosowana skuteczna dawka mieści się w zakresie od 400 do 800 mg na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, produkt leczniczy Symquel należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowej fazie leczenia. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, konieczne może być wolniejsze zwiększanie dawki niż u pacjentów młodszych i wybór mniejszej dawki terapeutycznej. Średni klirens osoczowy kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku był od 30 do 50 % mniejszy niż u pacjentów młodszych.

Nie zaleca się stosowania kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem.

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, cierpiących na epizody depresyjne, w przebiegu afektywnej choroby dwubiegunowej.

Dzieci i młodzież

Kwetiapina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 r. ż. z powodu ograniczonych danych dotyczących stosowania tego leku w tej grupie pacjentów. Istniejące wyniki badań kontrolowanych placebo omówione są w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zaburzenie czynności nerek nie powoduje konieczności dostosowania dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, należy więc zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Symquel u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowej fazie leczenia.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg kwetiapiny na dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę należy zwiększać codziennie o 25 do 50 mg, aż do osiągnięcia skutecznej dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie inhibitorów izoenzymu 3A4 cytochromu P-450, takich jak inhibitory proteazy HIV, azolowe leki przeciwgrzybicze, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieci i młodzież (od 10 do 17 r.ż.)

Kwetiapina nie jest wskazana do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 r. ż. z powodu ograniczonych danych dotyczących stosowania tego leku w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne wykazały, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa określonego dla populacji dorosłych (patrz punkt 4.8) niektóre zdarzenia niepożądane występują z większą częstotliwością u dzieci i młodzieży, w porównaniu do populacji osób dorosłych (zwiększony apetyt, wzrost stężenia prolaktyny i pozapiramidowe zaburzenia ruchowe). Zidentyfikowano także jedno nie obserwowane uprzednio w badaniach prowadzonych na populacji osób dorosłych (wzrost ciśnienia tętniczego). Zmiany w testach czynności tarczycy były także obserwowane w populacji dzieci i młodzieży.

Ponadto, długoterminowe wnioski z wpływu leczenia kwetiapiną na wzrost i dojrzewanie, nie zostały poparte badaniami trwającymi powyżej 26 tygodni. Długoterminowe wnioski z wpływu leczenia kwetiapiną rozwój poznawczy i behawioralny nie są znane.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo w populacji dzieci i młodzieży leczonej kwetiapiną, kwetiapina była związana ze zwiększonym występowaniem pozapiramidowych zaburzeń

ruchowych (ang. Extrapyrimal Symptoms, EPS) w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych z powodu schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja w przebiegu choroby dwubiegunowej jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samouszkodzeń i samobójstw (zdarzeń związanych z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej klinicznie remisji. Poprawa może nie wystąpić przez kilka pierwszych lub więcej tygodni leczenia i w związku z tym pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw zwiększa się we wczesnej fazie poprawy klinicznej.

W badaniach klinicznych u pacjentów z ciężką depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych, dorosłych pacjentów, poniżej 25 lat, którzy byli leczeni kwetiapiną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (3,0% vs 0% odpowiednio).

W związku z powyższym, lekarz powinien wziąć pod uwagę potencjalne ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi spowodowanych nagłym zaprzestaniem leczenia kwetiapiną w związku ze znanymi czynnikami ryzyka związanymi z chorobą podstawową.

Senność

Stosowanie kwetiapiny jest związane z występowaniem senności i podobnych objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych u pacjentów z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt lekarskich przez okres minimum 2 tygodni od pojawienia się senności lub do czasu poprawy objawów; konieczne może być rozważenie przerwania leczenia.

Choroby układu sercowo-naczyniowego

Produkt leczniczy Symquel należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu lub innymi chorobami predysponującymi do niedociśnienia tętniczego. Kwetiapina może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki. W takim przypadku należy rozważyć zmniejszenie dawki lub stopniowe zwiększanie dawki.

Wolniejszy schemat nasycania może być rozważany u pacjentów ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. venous thromboembolism, VTE).

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka zakrzepicy z zatorami w układzie żylnym, z tego względu przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem Symquel należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

Napady drgawkowe

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność w leczeniu pacjentów z napadami padaczkowymi w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Pozapiramidowe zaburzenia ruchowe

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością objawów pozapiramidowych (ang. Extrapyrimal Symptoms EPS) w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych z powodu depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

Dyskinezy późne

W razie wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów dyskinez późnych, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu leczniczego Symquel. Objawy dyskinez późnych mogą ulec pogorszeniu lub nawet pojawić się po zaprzestaniu stosowania leku (patrz punkt 4.8).

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego jest związane z leczeniem lekami przeciwpsychotycznymi, w tym kwetiapiną (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zmiany stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W tym przypadku należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Symquel i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia

Niezbyt często w badaniach klinicznych obserwowano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Brak dowodów na zależność od dawki. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka są: mała liczba leukocytów (ang. WBC) przed rozpoczęciem leczenia oraz wywołana przez leki neutropenia w wywiadzie. Należy przerwać leczenie kwetiapiną, jeśli liczba neutrofilów wynosi $<1,0 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjenta w celu wykrycia wczesnych objawów infekcji i kontrolować ilość neutrofilów (aż ich liczba zwiększy się ponad $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

Interakcje

Patrz również punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnymi lekami indukującymi enzymy wątrobowe, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, znacznie zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu. Może to mieć wpływ na skuteczność leczenia produktem leczniczym Symquel.

Pacjenci otrzymujący leki indukujące enzymy wątrobowe mogą być leczeni produktem leczniczym Symquel jedynie w sytuacji, gdy lekarz prowadzący zadecyduje, że potencjalne korzyści wynikające z leczenia produktem leczniczym Symquel przewyższają ryzyko związane z odstawieniem leków indukujących enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby wszelkie zmiany w leczeniu lekami indukującymi enzymy wątrobowe były wprowadzane stopniowo. W razie konieczności lek można zastąpić lekiem nie indukującym enzymów wątrobowych (np. walproinianem sodu).

Waga

Obserwowano wzrost wagi u pacjentów leczonych kwetiapiną; powinien on być monitorowany, a w razie wystąpienia należy postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną, stosownie do wytycznych zastosowania leków przeciwpsychotycznych (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Hiperglikemia

W bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano hiperglikemię i/lub zaostrzenie istniejącej cukrzycy podczas leczenia kwetiapiną włączając w to niektóre przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach, uprzedni wzrost masy ciała może być czynnikiem predysponującym.

Wskazane jest odpowiednie monitorowanie zgodnie z wytycznymi stosowania leków przeciwpsychotycznych. Pacjenci leczeni lekami przeciwpsychotycznymi powinni być obserwowani w kierunku sygnałów i objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą i pacjenci z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy powinni być obserwowani w kierunku pogorszenia kontroli glukozy.

Lipidy

W trakcie prowadzonych badań klinicznych z kwetiapiną obserwowano zwiększenie stężenia triglicerydów, frakcji LDL cholesterolu i cholesterolu całkowitego oraz obniżenie stężenia frakcji HDL cholesterolu (patrz punkt 4.8). W razie zmian stężenia lipidów należy postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną.

Ryzyko metaboliczne

Biorąc pod uwagę obserwowane zmiany w masie ciała, stężeniu glukozy we krwi (patrz punkt Hiperglikemia) i poziomie lipidów zgłaszane podczas badań klinicznych, możliwe jest pogorszenie

profilu metabolicznego u niektórych pacjentów; w razie wystąpienia powyższego należy postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną (patrz punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QT

Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. W badaniach klinicznych oraz podczas stosowania zgodnie z ChPL nie wykazano utrzymującego się wydłużenia całkowitego odstępu QT związanego ze stosowaniem kwetiapiny. Wydłużenie odstępu QT obserwowano jednak w przypadku przedawkowania (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, gdy kwetiapina jest przepisywana z lekami wydłużającymi odstęp QTc, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezemią. Należy unikać jednoczesnego stosowania z innymi lekami neuroleptycznymi.

Ostre reakcje odstawienne

Po nagłym zaprzestaniu podawania leków przeciwpsychotycznych, w tym kwetiapiny, opisywano ostre objawy odstawienne, takie jak bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunkę, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Wskazane jest stopniowe odstawianie przez okres minimum dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem

Kwetiapina nie jest dopuszczona do stosowania w leczeniu pacjentów z psychozą związaną z otępieniem.

W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z otępieniem, leczonych niektórymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka występowania naczyniowo-mózgowych zdarzeń niepożądanych. Mechanizm zwiększenia ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększenia ryzyka w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych lub innych populacji pacjentów. Kwetiapinę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

W metaanalizie dotyczącej atypowych leków przeciwpsychotycznych stwierdzono, że u pacjentów w podeszłym wieku, z psychozą związaną z otępieniem, występuje zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu z grupą placebo. Jednak w 10-tygodniowym kontrolowanym placebo badaniu przeprowadzonym w tej samej populacji pacjentów (n=710; średni wiek: 83 lata; przedział wieku: 56-99 lat) częstość występowania zgonu u pacjentów leczonych kwetiapiną wynosiła 5,5 % w porównaniu z 3,2 % w grupie otrzymującej placebo. W tych badaniach zgony pacjentów następowały z różnych przyczyn zgodnych z przewidywaniami dla tej populacji. Dane te nie potwierdzają związku przyczynowo-skutkowego między leczeniem kwetiapiną i zgonem u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem.

Dysfagia

Zgłaszano dysfagię występującą podczas stosowania kwetiapiny (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane). Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów w grupie ryzyka zachłystowe zapalenia płuc.

Nietolerancja laktozy

Symquel zawiera laktozę.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Informacje dodatkowe

Dane z badań dotyczących produktu leczniczego Symquel, stosowanego w skojarzeniu z walproinianem sodu lub litem u pacjentów z epizodami maniakalnymi o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, są ograniczone; jednak leczenie skojarzone było dobrze tolerowane (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dane z badania wykazują działanie addycyjne w trzecim tygodniu leczenia. Drugie badanie nie

wykazało działania addycyjnego w szóstym tygodniu leczenia. Brak dostępnych danych dotyczących leczenia skojarzonego po szóstym tygodniu leczenia.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ze względu na fakt, iż kwetiapina wpływa głównie na czynność ośrodkowego układu nerwowego, należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Symquel jednocześnie z innymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy oraz z alkoholem.

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego leczenia innymi produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT, np. inne leki neuroleptyczne, leki przeciwarrytmiczne klasy IA i III, halofantryna, octan lewometadylu, mezorydazyna, tiorydazyna, pimozyd, sparfloksacyna, gatyfloksacyna, moksyflokscyna, mezylan dolansetronu, meflochina, sertyndol lub cyzapryd. Zaleca się zachowanie ostrożności w razie jednoczesnego stosowania kwetiapiny z innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe, np. ciężkie leki moczopędne (hipokaliemia), ponieważ zwiększają one ryzyko złośliwych zaburzeń rytmu serca.

Izoenzym 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4) jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny z udziałem układu cytochromu P450. W badaniu dotyczącym interakcji, przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem (inhibitor CYP3A4), spowodowało pięć- do ośmiokrotnego zwiększenie AUC kwetiapiny. Ze względu na to, jednoczesne stosowanie kwetiapiny z inhibitorami CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się również przyjmowania kwetiapiny razem z sokiem grejpfrutowym.

W badaniu z zastosowaniem dawek wielokrotnych, przeprowadzonym u pacjentów w celu oceny farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed leczeniem lub w trakcie leczenia karbamazepiną (znanym induktorem enzymów wątrobowych), jednoczesne podawanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. To zwiększenie klirensu powodowało zmniejszenie układowej ekspozycji na kwetiapinę (mierzonej jako AUC) do średnio 13% ekspozycji w trakcie podawania samej kwetiapiny; jednak u niektórych pacjentów obserwowano silniejszy efekt. W wyniku tej interakcji może wystąpić zmniejszenie stężenia kwetiapiny w osoczu. Może to mieć wpływ na skuteczność leczenia produktem leczniczym Symquel.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z fenytoiną (inny lek indukujący enzymy mikrosomalne) spowodowało zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 450%. Pacjenci przyjmujący leki indukujące enzymy wątrobowe mogą być leczeni produktem leczniczym Symquel tylko wtedy, gdy lekarz prowadzący zadecyduje, że potencjalne korzyści wynikające z leczenia produktem leczniczym Symquel przewyższają ryzyko związane z odstawieniem leków indukujących enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby wszelkie zmiany w leczeniu lekami indukującymi enzymy wątrobowe były wprowadzane stopniowo. W razie konieczności ten produkt leczniczy można zastąpić innym, nie indukującym enzymów (np. walproinianem sodu), (patrz punkt 4.4).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie uległa znaczącym zmianom po jednoczesnym podaniu z lekami przeciwdepresyjnymi – imipraminą (znanym inhibitorem CYP2D6) lub fluoksetyną (znanym inhibitorem CYP3A4 i CYP2D6).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie uległa znaczącym zmianom po jednoczesnym podaniu z lekami przeciwpyschotycznymi – rysperydonem lub haloperydolem. Jednak jednoczesne podawanie kwetiapiny i tiorydazyny spowodowało zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie uległa zmianie po jednoczesnym podaniu z cymetydyną.

Farmakokinetyka litu nie uległa zmianie w przypadku jednoczesnego podawania z kwetiapiną.

Farmakokinetyka walproinianu sodu i kwetiapiny nie uległa klinicznie znaczącym zmianom w przypadku jednoczesnego stosowania obu leków.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z lekami zwykle stosowanymi w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kwetiapiny u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały działania teratogenne kwetiapiny, jednakże nie badano potencjalnego wpływu na oczy płodu. Dlatego też produkt leczniczy Symquel należy stosować w czasie ciąży tylko wówczas, gdy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Obserwowano objawy odstawienne u noworodków, których matki stosowały kwetiapinę w czasie ciąży.

Nie wiadomo, w jakim stopniu kwetiapina przenika do mleka kobiecego. Dlatego też kobietom karmiącym piersią należy doradzić, aby unikały karmienia piersią w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Symquel.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Ze względu na wpływ kwetiapiny głównie na czynność ośrodkowego układu nerwowego, czynności wymagające czujności mogą być zaburzone. Z tego powodu pacjentów należy ostrzec, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn do czasu ustalenia indywidualnej reakcji na kwetiapinę.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia kwetiapiną, to: senność, zawroty głowy, suchość błony śluzowej w jamie ustnej, niewielkie osłabienie, zaparcia, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne i niestrawność.

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, ze stosowaniem kwetiapiny związane było: zwiększenie masy ciała, omdlenia, złośliwy zespół neuroleptyczny, leukopenia, neutropenia oraz obrzęki obwodowe.

Częstości występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem kwetiapiny podano zgodnie z zaleceniami CIOMS III Working Group 1995.

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

<i>Często:</i>	Leukopenia ¹
<i>Niezbyt często:</i>	Eozynofilia, trombocytopenia
<i>Nieznana:</i>	Neutropenia ¹

Zaburzenia układu immunologicznego

<i>Niezbyt często:</i>	Nadwrażliwość
<i>Bardzo rzadko:</i>	Reakcje anafilaktyczne ⁶

Zaburzenia endokrynologiczne

<i>Często:</i>	Hiperprolaktynemia ¹⁶
<i>Bardzo rzadko:</i>	Nieadekwatna sekrecja hormonu antydiuretycznego

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

<i>Często:</i>	Zwiększony apetyt
<i>Niezbyt często:</i>	Hiponatremia ¹⁶
<i>Bardzo rzadko:</i>	Cukrzyca ^{1,5,6}

Zaburzenia układu nerwowego

<i>Bardzo często:</i>	Zawroty głowy ^{4,17} , senność ^{2,17} , ból głowy
<i>Często:</i>	Omdlenia ^{4,17} , pozapiramidowe zaburzenia ruchowe ^{1,13} , dyzartria
<i>Niezbyt często:</i>	Napady drgawkowe ¹ , zespół niespokojnych nóg,

	dyskinezy późne ^{1,6}
<i>Zaburzenia serca</i>	
<i>Często:</i>	Tachykardia ⁴ , przypadki wydłużenia odstępu QT, komorowe zaburzenia rytmu, nagłe zgony z niewyjaśnionych przyczyn, zatrzymanie akcji serca oraz <i>torsade de pointes</i> były zgłaszane w trakcie stosowania leków neuroleptycznych i uważane są za działania charakterystyczne dla tej grupy leków.
<i>Zaburzenia oka</i>	
<i>Często:</i>	Niewyraźne widzenie
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
<i>Często:</i>	Niedociśnienie ortostatyczne ^{4,17}
<i>Rzadko:</i>	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
<i>Często:</i>	Zapalenie błony śluzowej nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
<i>Bardzo często:</i>	Suchość błony śluzowej w jamie ustnej
<i>Często:</i>	Zaparcia, niestrawność
<i>Niezbyt często:</i>	Dysfagia ⁸
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
<i>Rzadko:</i>	Żółtaczką ⁶
<i>Bardzo rzadko:</i>	Zapalenie wątroby ⁶
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
<i>Bardzo rzadko:</i>	Obrzęk naczynioruchowy ⁶ , zespół Stevensa-Johnsona ⁶
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
<i>Bardzo rzadko:</i>	Rozpad mięśni prążkowanych
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
<i>Niezbyt często:</i>	Zaburzenia seksualne
<i>Rzadko:</i>	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia menstruacyjne
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
<i>Bardzo rzadko:</i>	Objawy odstawienia (po zaprzestaniu leczenia) ^{1,10}
<i>Często:</i>	Niewielkie osłabienie, obrzęki obwodowe, rozdrażnienie
<i>Rzadko:</i>	Złośliwy zespół neuroleptyczny ¹
<i>Badania diagnostyczne</i>	
<i>Bardzo często:</i>	Zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy ¹¹ , zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL), zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu ¹⁸ , zwiększenie masy ciała ⁹ , zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT) ³ , zmniejszenie liczby neutrofilii, zwiększenie stężenia glukozy we krwi aż do hiperglikemii ⁷
<i>Często:</i>	Zwiększenie aktywności gamma-GT ³ , zmniejszenie liczby płytek krwi ¹⁴ , wydłużenie odstępu QT ^{1,13,19}
<i>Niezbyt często:</i>	
<i>Rzadko:</i>	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej ¹⁵

1. 1. Patrz punkt 4.4

2. Senność może wystąpić zazwyczaj podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia i zwykle ustępuje w trakcie dalszego podawania produktu leczniczego Symquel.

3. Obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) oraz GGTP u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Zwiększenie to zwykle ustępowało w trakcie leczenia kwetiapiną.
4. Kwetiapina, podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne blokujące receptory α_1 , może często powodować niedociśnienie ortostatyczne związane z zawrotami głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów omdlenia, szczególnie podczas początkowego okresu zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).
5. W bardzo rzadkich przypadkach dochodziło do nasilenia objawów stwierdzonej wcześniej cukrzycy.
6. Dane dotyczące częstości działań niepożądanych pochodzą z zastosowania klinicznego kwetiapiny w postaci tabletki 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 utrudnień w połykaniu po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.
9. Bazując na wzroście masy ciała $>7\%$ od wartości wyjściowej. Występuje zwłaszcza podczas pierwszych tygodni leczenia
10. Najczęściej występującymi objawami odstawiennymi obserwowanymi w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym 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 zaprzestania leczenia.
11. Stężenie triglicerydów >200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 r.ż.) lub >150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacjenci < 18 r.ż.) przynajmniej w jednym badaniu.
12. Stężenie cholesterolu ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 r.ż.) lub >200 mg/dL (pacjenci < 18 r.ż.) przynajmniej w jednym badaniu. Wzrost frakcji LDL cholesterolu ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L) obserwowano bardzo często. Średnia zmiana w grupie pacjentów, których dotyczył 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. Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej raportowane w badaniach klinicznych niezwiązane z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.
16. Poziom prolaktyny (pacjenci ≥ 18 r.ż.): > 20 $\mu\text{g/L}$ ($>869,56$ pmol/L) u mężczyzn ; > 30 $\mu\text{g/L}$ ($> 1304,34$ pmol/L) u kobiet o każdej porze dnia.
17. Może prowadzić do upadków.
18. Cholesterol HDL : < 40 mg/dL ($1,025$ mmol/L) u mężczyzn; < 50 mg/dL ($1,282$ mmol/L) u kobiet o każdej porze dnia.
19. Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli wydłużenia odstępu QT z < 450 msek. do ≥ 450 msek. wzrasta. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z kwetiapiną średnia zmiana i częstość występowania u pacjentów, u których zmiana była znacząca klinicznie, były podobne w przypadku kwetiapiny i placebo.
20. Wzrost przynajmniej z > 132 mmol/L do ≤ 132 mmol/L przynajmniej w jednym badaniu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Symquel nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiej, przewlekłej neutropenii bądź agranulocytozy. W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu neutropenia i (lub) leukopenia ustępowały po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Symquel. Prawdopodobne czynniki ryzyka leukopenii i (lub) neutropenii obejmują małą liczbę białych komórek krwi przed rozpoczęciem leczenia oraz wywołana przyjmowaniem leków leukopenia i (lub) neutropenia w wywiadzie.

Podczas leczenia lekami neuroleptycznymi obserwowano przypadki wydłużenia odstępu QTc, przedsionkowych zaburzeń rytmu, nagłych niespodziewanych zgonów, zatrzymania akcji serca, częstoskurczu komorowego typu torsades de pointes. Uważa się, że są one charakterystyczne dla tej grupy leków.

W krótkotrwałych badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny i placebo, u pacjentów ze schizofrenią lub epizodem manii w przebiegu choroby dwubiegunowej łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych była zbliżona do placebo (schizofrenia: 7,8% w grupie przyjmującej

kwetiapinę i 8,0% w grupie przyjmującej placebo; epizod manii w przebiegu choroby dwubiegunowej: 11,2% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 11,4% w grupie przyjmującej placebo). W krótkotrwałych badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny i kontrolowanych placebo, u pacjentów z epizodem depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie otrzymującej kwetiapinę wynosiła 8,9% w porównaniu do 3,8% dla placebo, jednak częstość poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzi, zespołu pozapiramidowego, drżeń, dyskinez, dystonii, niepokoju, samowolnych skurczów mięśni, nadaktywności psychomotorycznej i sztywności mięśni) była ogólnie nieduża i nie przekraczała 4% w żadnej z badanych grup. W długotrwałych badaniach klinicznych nad schizofrenią i chorobą dwubiegunową, łączna częstość zależnych od leczenia objawów pozapiramidowych była zbliżona w grupie otrzymującej kwetiapinę i placebo.

Leczenie kwetiapiną było związane z niewielkim, zależnym od dawki, zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy, zwłaszcza całkowitej T₄ i wolnej T₄. Zmniejszenie stężenia całkowitej i wolnej T₄ było największe w ciągu pierwszych dwóch do czterech tygodni leczenia kwetiapiną; podczas długotrwałego leczenia nie odnotowano dalszego zmniejszenia stężenia hormonów tarczycy. W prawie każdym przypadku przerwanie leczenia kwetiapiną było związane z powrotem stężenia całkowitej i wolnej T₄ do wartości prawidłowych, niezależnie od czasu trwania leczenia. Mniejsze zmniejszenia stężenia całkowitej T₃ i odwroconej T₃ obserwowano jedynie po stosowaniu większych dawek. Stężenia TBG pozostawały bez zmian i na ogół nie obserwowano zwiększenia stężenia TSH; nie było również wskazań, aby kwetiapina powodowała kliniczne znaczącą niedoczynność tarczycy.

Dzieci i młodzież (od 10 do 17 r.ż.)

Te same działania niepożądane jak opisane powyżej dotyczą dzieci i młodzieży. Tabela poniżej podsumowuje działania niepożądane, które występują z większą częstością u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 r.ż.) niż w populacji osób dorosłych lub działania niepożądane nie zgłaszane w populacji osób dorosłych.

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: Zwiększony apetyt

Badania diagnostyczne

Bardzo często: Wzrost stężenia prolaktyny¹, wzrost ciśnienia tętniczego²

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Pozapiramidowe zaburzenia ruchowe

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Rozdrażnienie⁴

1. Poziom prolaktyny (pacjenci < 18 r.ż.): > 20 µg/L (>869,56 pmol/L) u mężczyzn ; > 26 µg/L (> 1130,428 pmol/L) u kobiet o każdej porze dnia. Mniej niż 1% pacjentów doświadczyło wzrostu stężenia poziomu prolaktyny > 100 µg/L.

2. Bazując na zmianach powyżej klinicznie istotnego progu (w oparciu o kryteria National Institute of Health) lub wzrost > 20 mmHg skurczowego lub > 10 mmHg rozkurczowego ciśnienia tętniczego.

3. Patrz punkt 5.1.

4. Uwaga: częstotliwość spójna jest z częstotliwością działania niepożądanego obserwowanego u dorosłych, ale rozdrażnienie może być związane z innymi konsekwencjami klinicznymi u dzieci i młodzieży w porównaniu do dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

Dane z badań klinicznych dotyczące przedawkowania kwetiapiny są ograniczone. Zgłoszono przypadek zgonu po ostrym przedawkowaniu kwetiapiny w dawce 13,6 grama w badaniu klinicznym, jak również po dopuszczeniu produktu do obrotu, po przyjęciu dawki 6 gramów samej kwetiapiny. Po zażyciu kwetiapiny w szacowanych dawkach do 20 g nie obserwowano zgonów i pacjenci zostali wyleczeni bez następstw klinicznych. Zgłoszono także przypadek przeżycia po przedawkowaniu 30 gramów kwetiapiny. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu opisywano bardzo rzadkie

przypadki przedawkowania samej kwetiapiny, które zakończyły się śmiercią, śpiączką wydłużeniem odstępu QT.

Pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie, narażeni są na bardziej nasilone objawy w razie przedawkowania (patrz punkt 4.4).

Na ogół raportowano objawy tj. ospałość i senność, tachykardia i niedociśnienie, które wynikały z nasilonych, znanych działań farmakologicznych leku.

Nie istnieje swoiste antidotum dla kwetiapiny. W razie ciężkiego zatrucia, należy uwzględnić możliwość zażycia kilku leków. Zaleca się leczenie na oddziale intensywnej opieki medycznej, w tym zapewnienie i utrzymanie drożności dróg oddechowych, zapewnienie odpowiedniego natlenowania i wentylacji oraz monitorowanie i podtrzymywanie czynności układu sercowo-naczyniowego. Chociaż brak dostępnych danych dotyczących zapobiegania wchłaniania w razie przedawkowania, należy rozważyć płukanie żołądka (po zaintubowaniu pacjentów nieprzytomnych) oraz podanie węgla leczniczego w skojarzeniu z lekiem przeczyszczającym.

Uważną obserwację medyczną oraz monitorowanie należy kontynuować do czasu powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, pochodne diazepiny, oksazepiny oraz tiazepiny

Kod ATC: N05A H04

Mechanizm działania

Kwetiapina jest substancją o atypowym działaniu przeciwpsychotycznym, wpływającą na wiele receptorów neuroprzebieżników. Kwetiapina wykazuje powinowactwo do receptorów serotonergicznym (5HT₂) oraz do receptorów dopaminergicznym D₁ i D₂ w mózgu. Zakłada się, że to skojarzenie działania antagonistycznego na receptory z wysoką selektywnością w stosunku do 5HT₂ w porównaniu do receptorów D₂ jest odpowiedzialne za właściwości przeciwpsychotyczne i za mniejsze nasilenie pozapiramidowych działań niepożądanych kwetiapiny. Kwetiapina wykazuje także duże powinowactwo do receptorów histaminergicznym i α -1-adrenergicznym, ale mniejsze do receptorów alfa-2-adrenergicznym oraz minimalne powinowactwo do muskarynowych receptorów cholinergicznym i receptorów benzodiazepinowych. Kwetiapina wykazuje aktywność w testach oceny potencjalnego działania przeciwpsychotycznego, takich jak test odruchu unikania. Hamuje również aktywność agonistów dopaminy, mierzoną metodą elektrofizjologiczną lub ocenianą przez obserwację zachowania. Ponadto, zwiększa stężenie metabolitów dopaminy, neurochemiczny wskaźnik blokady receptora D₂.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach przedklinicznych pozwalających wyciągnąć wnioski dotyczące pozapiramidowych działań niepożądanych, kwetiapina wykazuje profil atypowy, który różni się od profilu standardowych leków przeciwpsychotycznych. Długotrwałe stosowanie kwetiapiny nie prowadzi do nadwrażliwości receptora D₂. Kwetiapina powoduje jedynie słabe działanie kataleptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor D₂. Po długotrwałym stosowaniu, kwetiapina wykazuje wybiórcze hamowanie układu limbicznego, ponieważ powoduje depolaryzację blokady w neuronach mezolimbicznych, ale nie w neuronach układu nigrostriatalnego zawierających dopaminę. Doraźne lub długotrwałe podawanie kwetiapiny w minimalnym stopniu wywołuje dystonię u małych kapucynek wrażliwych lub nie wrażliwych na działanie haloperydolu. Na podstawie wyników tych badań można stwierdzić, że kwetiapina prawdopodobnie tylko w minimalnym stopniu wywołuje pozapiramidowe działania niepożądane. Co więcej, przyjmuje się, że substancje z minimalną tendencją do wywoływania pozapiramidowych działań niepożądanych wykazują również niewielką możliwość wywoływania dyskinez późnych (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

Wyniki trzech kontrolowanych placebo badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów ze schizofrenią, przyjmujących różne dawki kwetiapiny, nie wykazały różnicy między grupami otrzymującymi kwetiapinę i placebo, pod względem częstości wywoływania pozapiramidowych działań niepożądanych lub dodatkowego stosowania leków przeciwcholinergicznych. W jednym badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem stałych dawek dobowych od 75 do 750 mg kwetiapiny, nie wykazano różnicy między kwetiapiną a placebo pod względem częstości wywoływania objawów pozapiramidowych lub dodatkowego stosowania leków przeciwcholinergicznych. W czterech kontrolowanych placebo badaniach, dwóch z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii i dwóch z zastosowaniem kwetiapiny w skojarzeniu z litem lub walproinianem sodu, oceniano podawanie dobowych dawek do 800 mg kwetiapiny w leczeniu epizodów maniakałnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Nie wykazano różnicy między grupą leczoną kwetiapiną i grupą otrzymującą placebo pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych lub dodatkowego stosowania leków przeciwcholinergicznych. Brak tendencji do wywoływania objawów pozapiramidowych jest uważany za cechę charakterystyczną atypowych leków przeciwpsychotycznych.

W przeciwieństwie do wielu innych leków przeciwpsychotycznych, kwetiapina nie powoduje trwałego zwiększenia stężenia prolaktyny, co również jest uważane za cechę charakterystyczną atypowych leków przeciwpsychotycznych. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów ze schizofrenią przyjmujących różne, stałe dawki leku, pod koniec badania nie było różnic w stężeniach prolaktyny u pacjentów otrzymujących kwetiapinę (w zalecanym zakresie dawek) i placebo. Dwa badania z udziałem pacjentów z epizodami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wykazały, że kwetiapina podawana w monoterapii wykazywała większą aktywność niż placebo w łagodzeniu objawów manii po 3 i 12 tygodniach leczenia. Obecnie nie ma wyników badań długoterminowych dotyczących skuteczności kwetiapiny w zapobieganiu epizodom maniakałnym lub depresyjnym. Dostępne są ograniczone dane z 3- i 6-tygodniowych badań, dotyczących stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z walproinianem sodu lub litem, w leczeniu epizodów maniakałnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Niemniej jednak leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Dane pochodzące z badania wskazywały na działanie addycyjne w trzecim tygodniu leczenia. Drugie badanie nie wykazało działania addycyjnego w szóstym tygodniu leczenia. Brak danych dotyczących leczenia skojarzonego po szóstym tygodniu leczenia. Średnia dawka kwetiapiny u pacjentów reagujących na leczenie w ostatnim tygodniu leczenia wynosiła około 600 mg na dobę. Dawka dobową dla około 85% pacjentów reagujących na leczenie wynosiła od 400 do 800 mg. Badania kliniczne wykazały, że kwetiapina jest aktywna po podaniu dwa razy na dobę, chociaż okres półtrwania kwetiapiny wynosi około 7 godzin. Zostało to potwierdzone w badaniu z zastosowaniem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), które wykazało, że kwetiapina wiąże się z receptorami 5HT₂ i D₂ przez okres do 12 godzin. Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dawek większych niż 800 mg.

W badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzonych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem, częstość występowania naczyniowo-mózgowych zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 100 pacjentolat nie była większa u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem ślepej próby nie oceniano skuteczności długotrwałego stosowania kwetiapiny w zapobieganiu nawrotom. W otwartych badaniach przeprowadzonych z udziałem pacjentów chorych na schizofrenię skuteczność kwetiapiny utrzymywała się, gdy leczenie kontynuowano u pacjentów, u których początkowo występowała reakcja na leczenie, co wskazuje na skuteczność długotrwałego leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana i w znacznym stopniu podlega metabolizmowi. Główne metabolity w osoczu ludzkim nie wykazują znaczącej aktywności farmakologicznej. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie zmniejsza znacząco biodostępności kwetiapiny. Okres półtrwania kwetiapiny w fazie eliminacji wynosi około 7 godzin. Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

Farmakokinetyka kwetiapiny jest liniowa i jednakowa u mężczyzn i kobiet. Średni klirens kwetiapiny u osób w podeszłym wieku jest mniejszy o 30 do 50% w porównaniu z osobami dorosłymi w wieku od 18 do 65 lat.

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min/1,73 m²) średni klirens osoczowy był zmniejszony o około 25%, jednak poszczególne wartości klirensu mieściły się w prawidłowym zakresie dla zdrowych ochotników.

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny, mniej niż 5% podanej substancji wydalane jest w postaci niezmienionej z moczem lub kałem. Około 73% radioaktywności wydalane jest w moczu, a 21% w kale. U osób z zaburzeniami czynności wątroby (stabilna poalkoholowa marskość wątroby), średni klirens osoczowy kwetiapiny zmniejszył się o około 25%. Ze względu na fakt, iż kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy się spodziewać zwiększenia stężenia w osoczu, tak więc u tych pacjentów konieczne może być dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Badania *in vitro* potwierdziły, że CYP 3A4 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny z udziałem układu enzymatycznego cytochromu P450. Wykazano, że kwetiapina i niektóre jej metabolity powodują niewielkie zahamowanie aktywności izoenzymów 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 cytochromu P450, ale tylko w stężeniach co najmniej 10 do 50 razy większych niż występujące po zastosowaniu zazwyczaj skutecznych dawek dobowych od 300 do 450 mg. W związku z tymi wynikami badań *in vitro*, jest mało prawdopodobne, aby kwetiapina mogła powodować klinicznie istotne zahamowanie zależnego od cytochromu P450 metabolizmu innych równocześnie podawanych leków. Badania na zwierzętach wskazują, że kwetiapina może indukować enzymy cytochromu P450. Z drugiej jednak strony, kierunkowe badanie dotyczące interakcji u pacjentów z psychozą nie wykazało zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W szeregu badań *in vitro* i *in vivo* dotyczących genotoksyczności nie wykazano dowodów na działanie genotoksyczne. Badania na zwierzętach wykazały zmiany następujące po klinicznie znaczącym narażeniu, jednak zmiany te nie zostały potwierdzone w długoterminowych badaniach klinicznych. Nadmierną pigmentację wykryto w tarczycy szczurów. U małp *Cynomolgus* obserwowano przerost komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego, występujący jednocześnie ze zmniejszeniem stężenia T₃, stężenia hemoglobiny oraz liczby erytrocytów i leukocytów w osoczu. U psów obserwowano zmętnienie soczewki oraz zaćmę. Wyniki te należy brać pod uwagę rozważając korzyści i potencjalne ryzyko u pacjentów leczonych kwetiapiną.

Obserwowano statystycznie znamienne zwiększenie częstości występowania gruczolaka sutka u samic szczura, po podaniu wszystkich badanych dawek 0,3, 0,9 i 3,0-krotnie większych od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi, w przeliczeniu na mg/m². Pomiarzy wykonane w surowicy, w trwającym 1 rok badaniu dotyczącym toksyczności, wykazały, że kwetiapina zwiększała średnie stężenie prolaktyny w surowicy maksymalnie 32- i 13-krotnie, odpowiednio u samców i samic szczura. Zwiększenie częstości występowania nowotworów sutka wykazano u gryzoni, po długotrwałym podawaniu innych leków przeciwpsychotycznych i uważa się, że zmiany te są zależne od prolaktyny. Znaczenie zwiększonej częstości występowania guzów sutka zależnych od prolaktyny u szczurów dla oceny ryzyka u ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Symquel, 25 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan, bezwodny

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium.
Butelki z HDPE.

Wielkości opakowań:

Symquel, 25 mg, tabletki powlekane

1, 3, 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 120, 180, 240 tabletek (opakowania blistrowe)
30 x 1, 100 x 1 (blistry podzielne na dawki pojedyncze)
60, 100 tabletek (butelki z HDPE)

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

14357

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

11.02.2008

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

04/03/2011

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symquel, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Symquel, 100 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera kwetiapiny fumaran, co odpowiada 100 mg kwetiapiny.

Substancje pomocnicze:

Jedna tabletki zawiera 4 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Symquel, 100 mg, tabletki powlekane:

Tabletki powlekane koloru żółtego, okrągłe, dwuwypukłe, z linią podziału na jednej stronie*

* Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie schizofrenii.

Leczenie epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Nie wykazano, aby produkt leczniczy Symquel zapobiegał nawrotom epizodów maniakalnych lub depresyjnych (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Symquel należy podawać dwa razy na dobę, niezależnie od posiłków.

Dorośli

W leczeniu schizofrenii:

Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 50 mg kwetiapiny (dzień 1), 100 mg kwetiapiny (dzień 2), 200 mg kwetiapiny (dzień 3) i 300 mg kwetiapiny (dzień 4).

Począwszy od dnia 4. dawkę należy zwiększać do zazwyczaj stosowanej skutecznej dawki w zakresie od 300 do 450 mg kwetiapiny na dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę można dostosowywać w zakresie od 150 do 750 mg kwetiapiny na dobę.

W leczeniu epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego:

Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 100 mg (dzień 1), 200 mg (dzień 2), 300 mg (dzień 3) i 400 mg (dzień 4). Następnie dawka powinna być zwiększana nie więcej niż o 200 mg na dobę do dawki 800 mg kwetiapiny na dobę, do dnia 6. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej na leczenie oraz tolerancji, dawkę należy dostosowywać w zakresie od 200

do 800 mg kwetiapiny na dobę. Zazwyczaj stosowana skuteczna dawka mieści się w zakresie od 400 do 800 mg na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, produkt leczniczy Symquel należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowej fazie leczenia. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, konieczne może być wolniejsze zwiększanie dawki niż u pacjentów młodszych i wybór mniejszej dawki terapeutycznej. Średni klirens osoczowy kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku był od 30 do 50 % mniejszy niż u pacjentów młodszych.

Nie zaleca się stosowania kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem.

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, cierpiących na epizody depresyjne, w przebiegu afektywnej choroby dwubiegunowej.

Dzieci i młodzież

Kwetiapina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 r. ż. z powodu ograniczonych danych dotyczących stosowania tego leku w tej grupie pacjentów. Istniejące wyniki badań kontrolowanych placebo omówione są w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zaburzenie czynności nerek nie powoduje konieczności dostosowania dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, należy więc zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Symquel u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowej fazie leczenia.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg kwetiapiny na dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę należy zwiększać codziennie o 25 do 50 mg, aż do osiągnięcia skutecznej dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie inhibitorów izoenzymu 3A4 cytochromu P-450, takich jak inhibitory proteazy HIV, azolowe leki przeciwgrzybicze, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieci i młodzież (od 10 do 17 r.ż.)

Kwetiapina nie jest wskazana do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 r. ż. z powodu ograniczonych danych dotyczących stosowania tego leku w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne wykazały, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa określonego dla populacji dorosłych (patrz punkt 4.8) niektóre zdarzenia niepożądane występują z większą częstotliwością u dzieci i młodzieży, w porównaniu do populacji osób dorosłych (zwiększony apetyt, wzrost stężenia prolaktyny i pozapiramidowe zaburzenia ruchowe). Zidentyfikowano także jedno nie obserwowane uprzednio w badaniach prowadzonych na populacji osób dorosłych (wzrost ciśnienia tętniczego). Zmiany w testach czynności tarczycy były także obserwowane w populacji dzieci i młodzieży.

Ponadto, długoterminowe wnioski z wpływu leczenia kwetiapiną na wzrost i dojrzewanie, nie zostały poparte badaniami trwającymi powyżej 26 tygodni. Długoterminowe wnioski z wpływu leczenia kwetiapiną rozwój poznawczy i behawioralny nie są znane.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo w populacji dzieci i młodzieży leczonej kwetiapiną, kwetiapina była związana ze zwiększonym występowaniem pozapiramidowych zaburzeń ruchowych (ang. Extrapiramidal Symptoms, EPS) w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych z powodu schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja w przebiegu choroby dwubiegunowej jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samouszkodzeń i samobójstw (zdarzeń związanych z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej klinicznie remisji. Poprawa może nie wystąpić przez kilka pierwszych lub więcej tygodni leczenia i w związku z tym pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw zwiększa się we wczesnej fazie poprawy klinicznej.

W badaniach klinicznych u pacjentów z ciężką depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych, dorosłych pacjentów, poniżej 25 lat, którzy byli leczeni kwetiapiną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (3,0% vs 0% odpowiednio).

W związku z powyższym, lekarz powinien wziąć pod uwagę potencjalne ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi spowodowanych nagłym zaprzestaniem leczenia kwetiapiną w związku ze znanymi czynnikami ryzyka związanymi z chorobą podstawową.

Senność

Stosowanie kwetiapiny jest związane z występowaniem senności i podobnych objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych u pacjentów z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt lekarskich przez okres minimum 2 tygodni od pojawienia się senności lub do czasu poprawy objawów; konieczne może być rozważenie przerwania leczenia.

Choroby układu sercowo-naczyniowego

Produkt leczniczy Symquel należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu lub innymi chorobami predysponującymi do niedociśnienia tętniczego. Kwetiapina może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki. W takim przypadku należy rozważyć zmniejszenie dawki lub stopniowe zwiększanie dawki.

Wolniejszy schemat nasycania może być rozważany u pacjentów ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. venous thromboembolism, VTE).

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka zakrzepicy z zatorami w układzie żylnym, z tego względu przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem Symquel należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

Napady drgawkowe

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność w leczeniu pacjentów z napadami padaczkowymi w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Pozapiramidowe zaburzenia ruchowe

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością objawów pozapiramidowych (ang. Extrapiramidal Symptoms EPS) w

porównaniu do placebo u pacjentów leczonych z powodu depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

Dyskinezy późne

W razie wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów dyskinez późnych, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu leczniczego Symquel. Objawy dyskinez późnych mogą ulec pogorszeniu lub nawet pojawić się po zaprzestaniu stosowania leku (patrz punkt 4.8).

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego jest związane z leczeniem lekami przeciwpsychotycznymi, w tym kwetiapiną (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zmiany stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W tym przypadku należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Symquel i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia

Niezbędnie często w badaniach klinicznych obserwowano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Brak dowodów na zależność od dawki. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka są: mała liczba leukocytów (ang. WBC) przed rozpoczęciem leczenia oraz wywołana przez leki neutropenia w wywiadzie. Należy przerwać leczenie kwetiapiną, jeśli liczba neutrofilów wynosi $<1,0 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjenta w celu wykrycia wczesnych objawów infekcji i kontrolować ilość neutrofilów (aż ich liczba zwiększy się ponad $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

Interakcje

Patrz również punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnymi lekami indukującymi enzymy wątrobowe, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, znacznie zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu. Może to mieć wpływ na skuteczność leczenia produktem leczniczym Symquel.

Pacjenci otrzymujący leki indukujące enzymy wątrobowe mogą być leczeni produktem leczniczym Symquel jedynie w sytuacji, gdy lekarz prowadzący zdecydował, że potencjalne korzyści wynikające z leczenia produktem leczniczym Symquel przewyższają ryzyko związane z odstawieniem leków indukujących enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby wszelkie zmiany w leczeniu lekami indukującymi enzymy wątrobowe były wprowadzane stopniowo. W razie konieczności lek można zastąpić lekiem nie indukującym enzymów wątrobowych (np. walproinianem sodu).

Waga

Obserwowano wzrost wagi u pacjentów leczonych kwetiapiną; powinien on być monitorowany, a w razie wystąpienia należy postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną, stosownie do wytycznych zastosowania leków przeciwpsychotycznych (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Hiperglikemia

W bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano hiperglikemię i/lub zaostrzenie istniejącej cukrzycy podczas leczenia kwetiapiną włączając w to niektóre przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach, uprzedni wzrost masy ciała może być czynnikiem predysponującym.

Wskazane jest odpowiednie monitorowanie zgodnie z wytycznymi zastosowania leków przeciwpsychotycznych. Pacjenci leczeni lekami przeciwpsychotycznymi powinni być obserwowani w kierunku sygnałów i objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą i pacjenci z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy powinni być obserwowani w kierunku pogorszenia kontroli glukozy.

Lipidy

W trakcie prowadzonych badań klinicznych z kwetiapiną obserwowano zwiększenie stężenia triglicerydów, frakcji LDL cholesterolu i cholesterolu całkowitego oraz obniżenie stężenia frakcji HDL cholesterolu (patrz punkt 4.8). W razie zmian stężenia lipidów należy postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną.

Ryzyko metaboliczne

Biorąc pod uwagę obserwowane zmiany w masie ciała, stężeniu glukozy we krwi (patrz punkt Hiperglikemia) i poziomie lipidów zgłaszane podczas badań klinicznych, możliwe jest pogorszenie profilu metabolicznego u niektórych pacjentów; w razie wystąpienia powyższego należy postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną (patrz punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QT

Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. W badaniach klinicznych oraz podczas stosowania zgodnie z ChPL nie wykazano utrzymującego się wydłużenia całkowitego odstępu QT związanego ze stosowaniem kwetiapiny. Wydłużenie odstępu QT obserwowano jednak w przypadku przedawkowania (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, gdy kwetiapina jest przepisywana z lekami wydłużającymi odstęp QTc, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezemią. Należy unikać jednoczesnego stosowania z innymi lekami neuroleptycznymi.

Ostre reakcje odstawiennne

Po nagłym zaprzestaniu podawania leków przeciwpsychotycznych, w tym kwetiapiny, opisywano ostre objawy odstawiennne, takie jak bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunkę, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Wskazane jest stopniowe odstawianie przez okres minimum dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem

Kwetiapina nie jest dopuszczona do stosowania w leczeniu pacjentów z psychozą związaną z otępieniem.

W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z otępieniem, leczonych niektórymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka występowania naczyniowo-mózgowych zdarzeń niepożądanych. Mechanizm zwiększenia ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększenia ryzyka w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych lub innych populacji pacjentów. Kwetiapinę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

W metaanalizie dotyczącej atypowych leków przeciwpsychotycznych stwierdzono, że u pacjentów w podeszłym wieku, z psychozą związaną z otępieniem, występuje zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu z grupą placebo. Jednak w 10-tygodniowym kontrolowanym placebo badaniu przeprowadzonym w tej samej populacji pacjentów (n=710; średni wiek: 83 lata; przedział wieku: 56-99 lat) częstość występowania zgonu u pacjentów leczonych kwetiapiną wynosiła 5,5 % w porównaniu z 3,2 % w grupie otrzymującej placebo. W tych badaniach zgony pacjentów następowały z różnych przyczyn zgodnych z przewidywaniami dla tej populacji. Dane te nie potwierdzają związku przyczynowo-skutkowego między leczeniem kwetiapiną i zgonem u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem.

Dysfagia

Zgłaszano dysfagię występującą podczas stosowania kwetiapiny (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane). Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów w grupie ryzyka zachłystowe zapalenia płuc.

Nietolerancja laktozy

Symquel zawiera laktozę.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Informacje dodatkowe

Dane z badań dotyczących produktu leczniczego Symquel, stosowanego w skojarzeniu z walproinianem sodu lub litem u pacjentów z epizodami maniakalnymi o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, są ograniczone; jednak leczenie skojarzone było dobrze tolerowane (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dane z badania wykazują działanie addycyjne w trzecim tygodniu leczenia. Drugie badanie nie wykazało działania addycyjnego w szóstym tygodniu leczenia. Brak dostępnych danych dotyczących leczenia skojarzonego po szóstym tygodniu leczenia.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ze względu na fakt, iż kwetiapina wpływa głównie na czynność ośrodkowego układu nerwowego, należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Symquel jednocześnie z innymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy oraz z alkoholem.

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego leczenia innymi produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT, np. inne leki neuroleptyczne, leki przeciwaritmiczne klasy IA i III, halofantryna, octan lewometadylu, mezorydazyna, tiorydazyna, pimozyd, sparfloksacyna, gatyfloksacyna, moksyflokscyna, mezylan dolansetronu, meflochina, sertyndol lub cyzapryd. Zaleca się zachowanie ostrożności w razie jednoczesnego stosowania kwetiapiny z innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe, np. tiazydowe leki moczopędne (hipokaliemia), ponieważ zwiększają one ryzyko złośliwych zaburzeń rytmu serca.

Izoenzym 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4) jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny z udziałem układu cytochromu P450. W badaniu dotyczącym interakcji, przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem (inhibitor CYP3A4), spowodowało pięcio- do ośmiokrotnego zwiększenie AUC kwetiapiny. Ze względu na to, jednoczesne stosowanie kwetiapiny z inhibitorami CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się również przyjmowania kwetiapiny razem z sokiem grejpfrutowym.

W badaniu z zastosowaniem dawek wielokrotnych, przeprowadzonym u pacjentów w celu oceny farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed leczeniem lub w trakcie leczenia karbamazepiną (znanym induktorem enzymów wątrobowych), jednoczesne podawanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. To zwiększenie klirensu powodowało zmniejszenie układowej ekspozycji na kwetiapinę (mierzonej jako AUC) do średnio 13% ekspozycji w trakcie podawania samej kwetiapiny; jednak u niektórych pacjentów obserwowano silniejszy efekt. W wyniku tej interakcji może wystąpić zmniejszenie stężenia kwetiapiny w osoczu. Może to mieć wpływ na skuteczność leczenia produktem leczniczym Symquel.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z fenytoiną (inny lek indukujący enzymy mikrosomalne) spowodowało zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 450%. Pacjenci przyjmujący leki indukujące enzymy wątrobowe mogą być leczeni produktem leczniczym Symquel tylko wtedy, gdy lekarz prowadzący zdecyduje, że potencjalne korzyści wynikające z leczenia produktem leczniczym Symquel przewyższają ryzyko związane z odstawieniem leków indukujących enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby wszelkie zmiany w leczeniu lekami indukującymi enzymy wątrobowe były wprowadzane stopniowo. W razie konieczności ten produkt leczniczy można zastąpić innym, nie indukującym enzymów (np. walproinianem sodu), (patrz punkt 4.4).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie uległa znaczącym zmianom po jednoczesnym podaniu z lekami przeciwdepresyjnymi – imipraminą (znanym inhibitorem CYP2D6) lub fluoksetyną (znanym inhibitorem CYP3A4 i CYP2D6).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie uległa znaczącym zmianom po jednoczesnym podaniu z lekami przeciwpsychotycznymi – rysperydonem lub haloperidolem. Jednak jednoczesne podawanie kwetiapiny i tiorydazyny spowodowało zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie uległa zmianie po jednoczesnym podaniu z cymetydyną.

Farmakokinetyka litu nie uległa zmianie w przypadku jednoczesnego podawania z kwetiapiną.

Farmakokinetyka walproinianu sodu i kwetiapiny nie uległa klinicznie znaczącym zmianom w przypadku jednoczesnego stosowania obu leków.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z lekami zwykle stosowanymi w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kwetiapiny u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały działania teratogenne kwetiapiny, jednakże nie badano potencjalnego wpływu na oczy płodu. Dlatego też produkt leczniczy Symquel należy stosować w czasie ciąży tylko wówczas, gdy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Obserwowano objawy odstawienne u noworodków, których matki stosowały kwetiapinę w czasie ciąży.

Nie wiadomo, w jakim stopniu kwetiapina przenika do mleka kobiecego. Dlatego też kobietom karmiącym piersią należy doradzić, aby unikały karmienia piersią w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Symquel.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Ze względu na wpływ kwetiapiny głównie na czynność ośrodkowego układu nerwowego, czynności wymagające czujności mogą być zaburzone. Z tego powodu pacjentów należy ostrzec, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn do czasu ustalenia indywidualnej reakcji na kwetiapinę.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia kwetiapiną, to: senność, zawroty głowy, suchość błony śluzowej w jamie ustnej, niewielkie osłabienie, zaparcia, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne i niestrawność.

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, ze stosowaniem kwetiapiny związane było: zwiększenie masy ciała, omdlenia, złośliwy zespół neuroleptyczny, leukopenia, neutropenia oraz obrzęki obwodowe.

Częstości występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem kwetiapiny podano zgodnie z zaleceniami CIOMS III Working Group 1995.

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

<i>Często:</i>	Leukopenia ¹
<i>Niezbyt często:</i>	Eozynofilia, trombocytopenia
<i>Nieznana:</i>	Neutropenia ¹

Zaburzenia układu immunologicznego

<i>Niezbyt często:</i>	Nadwrażliwość
<i>Bardzo rzadko:</i>	Reakcje anafilaktyczne ⁶

Zaburzenia endokrynologiczne

<i>Często:</i>	Hiperprolaktynemia ¹⁶
<i>Bardzo rzadko:</i>	Nieadekwatna sekrecja hormonu antydiuretycznego

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

<i>Często:</i>	Zwiększony apetyt
<i>Niezbyt często:</i>	Hiponatremia ¹⁶
<i>Bardzo rzadko:</i>	Cukrzyca ^{1,5,6}

Zaburzenia układu nerwowego

<i>Bardzo często:</i>	Zawroty głowy ^{4,17} , senność ^{2,17} , ból głowy
<i>Często:</i>	Omdlenia ^{4,17} , pozapiramidowe zaburzenia ruchowe ^{1,13} , dyzartria
<i>Niezbyt często:</i>	Napady drgawkowe ¹ , zespół niespokojnych nóg, dyskinezy późne ^{1,6}
<hr/>	
<i>Zaburzenia serca</i>	
<i>Często:</i>	Tachykardia ⁴ , przypadki wydłużenia odstępu QT, komorowe zaburzenia rytmu, nagłe zgony z niewyjaśnionych przyczyn, zatrzymanie akcji serca oraz <i>torsade de pointes</i> były zgłaszane w trakcie stosowania leków neuroleptycznych i uważane są za działania charakterystyczne dla tej grupy leków.
<hr/>	
<i>Zaburzenia oka</i>	
<i>Często:</i>	Niewyraźne widzenie
<hr/>	
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
<i>Często:</i>	Niedociśnienie ortostatyczne ^{4,17}
<i>Rzadko:</i>	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
<hr/>	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
<i>Często:</i>	Zapalenie błony śluzowej nosa
<hr/>	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
<i>Bardzo często:</i>	Suchość błony śluzowej w jamie ustnej
<i>Często:</i>	Zaparcia, niestrawność
<i>Niezbyt często:</i>	Dysfagia ⁸
<hr/>	
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
<i>Rzadko:</i>	Żółtaczką ⁶
<i>Bardzo rzadko:</i>	Zapalenie wątroby ⁶
<hr/>	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
<i>Bardzo rzadko:</i>	Obrzęk naczynioruchowy ⁶ , zespół Stevensa-Johnsona ⁶
<hr/>	
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
<i>Bardzo rzadko:</i>	Rozpad mięśni prążkowanych
<hr/>	
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
<i>Niezbyt często:</i>	Zaburzenia seksualne
<i>Rzadko:</i>	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia menstruacyjne
<hr/>	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
<i>Bardzo rzadko:</i>	Objawy odstawienie (po zaprzestaniu leczenia) ^{1,10}
<i>Często:</i>	Niewielkie osłabienie, obrzęki obwodowe, rozdrażnienie
<i>Rzadko:</i>	Złośliwy zespół neuroleptyczny ¹
<hr/>	
<i>Badania diagnostyczne</i>	
<i>Bardzo często:</i>	Zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy ¹¹ , Zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL), zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu ¹⁸ , zwiększenie masy ciała ⁹ , zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT) ³ , zmniejszenie liczby neutrofilii, zwiększenie stężenia glukozy we krwi aż do hiperglikemii ⁷
<i>Często:</i>	
<i>Niezbyt często:</i>	Zwiększenie aktywności gamma-GT ³ , zmniejszenie liczby płytek krwi ¹⁴ , wydłużenie odstępu QT ^{1,13,19}
<i>Rzadko:</i>	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej ¹⁵

1. 1. Patrz punkt 4.4

2. Senność może wystąpić zazwyczaj podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia i zwykle ustępuje w trakcie dalszego podawania produktu leczniczego Symquel.
3. Obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) oraz GGTP u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Zwiększenie to zwykle ustępowało w trakcie leczenia kwetiapiną.
4. Kwetiapina, podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne blokujące receptory α_1 , może często powodować niedociśnienie ortostatyczne związane z zawrotami głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów omdlenia, szczególnie podczas początkowego okresu zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).
5. W bardzo rzadkich przypadkach dochodziło do nasilenia objawów stwierdzonej wcześniej cukrzycy.
6. Dane dotyczące częstości działań niepożądanych pochodzą z zastosowania klinicznego kwetiapiny w postaci tabletki 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 utrudnień w polykaniu po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.
9. Bazując na wzroście masy ciała $>7\%$ od wartości wyjściowej. Występuje zwłaszcza podczas pierwszych tygodni leczenia
10. Najczęściej występującymi objawami odstawiennymi obserwowanymi w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym 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 zaprzestania leczenia.
11. Stężenie triglicerydów >200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 r.ż.) lub >150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacjenci < 18 r.ż.) przynajmniej w jednym badaniu.
12. Stężenie cholesterolu ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 r.ż.) lub >200 mg/dL (pacjenci < 18 r.ż.) przynajmniej w jednym badaniu. Wzrost frakcji LDL cholesterolu ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L) obserwowano bardzo często. Średnia zmiana w grupie pacjentów, których dotyczył 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. Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej raportowane w badaniach klinicznych niezwiązane z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.
16. Poziom prolaktyny (pacjenci ≥ 18 r.ż.): > 20 μ g/L ($>869,56$ pmol/L) u mężczyzn ; > 30 μ g/L ($> 1304,34$ pmol/L) u kobiet o każdej porze dnia.
17. Może prowadzić do upadków.
18. Cholesterol HDL : < 40 mg/dL ($1,025$ mmol/L) u mężczyzn; < 50 mg/dL ($1,282$ mmol/L) u kobiet o każdej porze dnia.
19. Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli wydłużenia odstępu QT z < 450 msek. do ≥ 450 msek. wzrasta. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z kwetiapiną średnia zmiana i częstość występowania u pacjentów, u których zmiana była znacząca klinicznie, były podobne w przypadku kwetiapiny i placebo.
20. Wzrost przynajmniej z > 132 mmol/L do ≤ 132 mmol/L przynajmniej w jednym badaniu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Symquel nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiej, przewlekłej neutropenii bądź agranulocytozy. W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu neutropenia i (lub) leukopenia ustępowały po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Symquel. Prawdopodobne czynniki ryzyka leukopenii i (lub) neutropenii obejmują małą liczbę białych komórek krwi przed rozpoczęciem leczenia oraz wywołana przyjmowaniem leków leukopenia i (lub) neutropenia w wywiadzie.

Podczas leczenia lekami neuroleptycznymi obserwowano przypadki wydłużenia odstępu QTc, przedsionkowych zaburzeń rytmu, nagłych niespodziewanych zgonów, zatrzymania akcji serca, częstoskurczu komorowego typu torsades de pointes. Uważa się, że są one charakterystyczne dla tej grupy leków.

W krótkotrwałych badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny i placebo, u pacjentów ze schizofrenią lub epizodem manii w przebiegu choroby dwubiegunowej łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych była zbliżona do placebo (schizofrenia: 7,8% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 8,0% w grupie przyjmującej placebo; epizod manii w przebiegu choroby dwubiegunowej: 11,2% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 11,4% w grupie przyjmującej placebo). W krótkotrwałych badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny i kontrolowanych placebo, u pacjentów z epizodem depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie otrzymującej kwetiapinę wynosiła 8,9% w porównaniu do 3,8% dla placebo, jednak częstość poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzi, zespołu pozapiramidowego, drzeń, dyskinez, dystonii, niepokoju, samowolnych skurczów mięśni, nadaktywności psychomotorycznej i sztywności mięśni) była ogólnie nieduża i nie przekraczała 4% w żadnej z badanych grup. W długotrwałych badaniach klinicznych nad schizofrenią i chorobą dwubiegunową, łączna częstość zależnych od leczenia objawów pozapiramidowych była zbliżona w grupie otrzymującej kwetiapinę i placebo.

Leczenie kwetiapiną było związane z niewielkim, zależnym od dawki, zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy, zwłaszcza całkowitej T₄ i wolnej T₄. Zmniejszenie stężenia całkowitej i wolnej T₄ było największe w ciągu pierwszych dwóch do czterech tygodni leczenia kwetiapiną; podczas długotrwałego leczenia nie odnotowano dalszego zmniejszenia stężenia hormonów tarczycy. W prawie każdym przypadku przerwanie leczenia kwetiapiną było związane z powrotem stężenia całkowitej i wolnej T₄ do wartości prawidłowych, niezależnie od czasu trwania leczenia. Mniejsze zmniejszenia stężenia całkowitej T₃ i odwrotnej T₃ obserwowano jedynie po stosowaniu większych dawek. Stężenia TBG pozostawały bez zmian i na ogół nie obserwowano zwiększenia stężenia TSH; nie było również wskazań, aby kwetiapina powodowała klinicznie znaczącą niedoczynność tarczycy.

Dzieci i młodzież (od 10 do 17 r.ż.)

Te same działania niepożądane jak opisane powyżej dotyczą dzieci i młodzieży. Tabela poniżej podsumowuje działania niepożądane, które występują z większą częstością u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 r.ż.) niż w populacji osób dorosłych lub działania niepożądane nie zgłaszane w populacji osób dorosłych.

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: Zwiększony apetyt

Badania diagnostyczne

Bardzo często: Wzrost stężenia prolaktyny¹, wzrost ciśnienia tętniczego²

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Pozapiramidowe zaburzenia ruchowe

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Rozdrażnienie⁴

1. Poziom prolaktyny (pacjenci < 18 r.ż.): > 20 µg/L (>869,56 pmol/L) u mężczyzn ; > 26 µg/L (> 1130,428 pmol/L) u kobiet o każdej porze dnia. Mniej niż 1% pacjentów doświadczyło wzrostu stężenia poziomu prolaktyny > 100 µg/L.

2. Bazując na zmianach powyżej klinicznie istotnego progu (w oparciu o kryteria National Institute of Health) lub wzrost > 20 mmHg skurczowego lub > 10 mmHg rozkurczowego ciśnienia tętniczego.

3. Patrz punkt 5.1.

4. Uwaga: częstotliwość spójna jest z częstotliwością działania niepożądanego obserwowanego u dorosłych, ale rozdrażnienie może być związane z innymi konsekwencjami klinicznymi u dzieci i młodzieży w porównaniu do dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

Dane z badań klinicznych dotyczące przedawkowania kwetiapiny są ograniczone. Zgłoszono przypadek zgonu po ostrym przedawkowaniu kwetiapiny w dawce 13,6 grama w badaniu klinicznym, jak również po dopuszczeniu produktu do obrotu, po przyjęciu dawki 6 gramów samej kwetiapiny. Po

zażyciu kwetiapiny w szacowanych dawkach do 20 g nie obserwowano zgonów i pacjenci zostali wyleczeni bez następstw klinicznych. Zgłoszono także przypadek przeżycia po przedawkowaniu 30 gramów kwetiapiny. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu opisywano bardzo rzadkie przypadki przedawkowania samej kwetiapiny, które zakończyły się śmiercią, śpiączką wydłużeniem odstępu QT.

Pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie, narażeni są na bardziej nasilone objawy w razie przedawkowania (patrz punkt 4.4).

Na ogół raportowano objawy tj. ospałość i senność, tachykardia i niedociśnienie, które wynikały z nasilonych, znanych działań farmakologicznych leku.

Nie istnieje swoiste antidotum dla kwetiapiny. W razie ciężkiego zatrucia, należy uwzględnić możliwość zażycia kilku leków. Zaleca się leczenie na oddziale intensywnej opieki medycznej, w tym zapewnienie i utrzymanie drożności dróg oddechowych, zapewnienie odpowiedniego natlenowania i wentylacji oraz monitorowanie i podtrzymywanie czynności układu sercowo-naczyniowego. Chociaż brak dostępnych danych dotyczących zapobiegania wchłaniania w razie przedawkowania, należy rozważyć płukanie żołądka (po zaintubowaniu pacjentów nieprzytomnych) oraz podanie węgla leczniczego w skojarzeniu z lekiem przeczyszczającym.

Uważną obserwację medyczną oraz monitorowanie należy kontynuować do czasu powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, pochodne diazepiny, oksazepiny oraz tiazepiny
Kod ATC: N05A H04

Mechanizm działania

Kwetiapina jest substancją o atypowym działaniu przeciwpsychotycznym, wpływającą na wiele receptorów neuroprzekazników. Kwetiapina wykazuje powinowactwo do receptorów serotonergicznym (5HT₂) oraz do receptorów dopaminergicznym D₁ i D₂ w mózgu. Zakłada się, że to skojarzenie działania antagonistycznego na receptory z wysoką selektywnością w stosunku do 5HT₂ w porównaniu do receptorów D₂ jest odpowiedzialne za właściwości przeciwpsychotyczne i za mniejsze nasilenie pozapiramidowych działań niepożądanych kwetiapiny. Kwetiapina wykazuje także duże powinowactwo do receptorów histaminergicznym i α -1-adrenergicznym, ale mniejsze do receptorów alfa-2-adrenergicznym oraz minimalne powinowactwo do muskarynowych receptorów cholinergicznym i receptorów benzodiazepinowych. Kwetiapina wykazuje aktywność w testach oceny potencjalnego działania przeciwpsychotycznego, takich jak test odruchu unikania. Hamuje również aktywność agonistów dopaminy, mierzoną metodą elektrofizjologiczną lub ocenianą przez obserwację zachowania. Ponadto, zwiększa stężenie metabolitów dopaminy, neurochemiczny wskaźnik blokady receptora D₂.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach przedklinicznych pozwalających wyciągnąć wnioski dotyczące pozapiramidowych działań niepożądanych, kwetiapina wykazuje profil atypowy, który różni się od profilu standardowych leków przeciwpsychotycznych. Długotrwałe stosowanie kwetiapiny nie prowadzi do nadwrażliwości receptora D₂. Kwetiapina powoduje jedynie słabe działanie kataleptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor D₂. Po długotrwałym stosowaniu, kwetiapina wykazuje wybiórcze hamowanie układu limbicznego, ponieważ powoduje depolaryzację blokady w neuronach mezo limbicznych, ale nie w neuronach układu nigrostriatalnego zawierających dopaminę. Doraźne lub długotrwałe podawanie kwetiapiny w minimalnym stopniu wywołuje dystonię u małych kapucynek wrażliwych lub nie wrażliwych na działanie haloperydolu. Na podstawie wyników tych badań można stwierdzić, że kwetiapina prawdopodobnie tylko w minimalnym stopniu wywołuje pozapiramidowe działania

niepożądane. Co więcej, przyjmuje się, że substancje z minimalną tendencją do wywoływania pozapiramidowych działań niepożądanych wykazują również niewielką możliwość wywoływania dyskinez późnych (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

Wyniki trzech kontrolowanych placebo badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów ze schizofrenią, przyjmujących różne dawki kwetiapiny, nie wykazały różnicy między grupami otrzymującymi kwetiapinę i placebo, pod względem częstości wywoływania pozapiramidowych działań niepożądanych lub dodatkowego stosowania leków przeciwcholinergicznymi. W jednym badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem stałych dawek dobowych od 75 do 750 mg kwetiapiny, nie wykazano różnicy między kwetiapiną a placebo pod względem częstości wywoływania objawów pozapiramidowych lub dodatkowego stosowania leków przeciwcholinergicznymi. W czterech kontrolowanych placebo badaniach, dwóch z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii i dwóch z zastosowaniem kwetiapiny w skojarzeniu z litem lub walproinianem sodu, oceniano podawanie dobowych dawek do 800 mg kwetiapiny w leczeniu epizodów maniakałnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Nie wykazano różnicy między grupą leczoną kwetiapiną i grupą otrzymującą placebo pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych lub dodatkowego stosowania leków przeciwcholinergicznymi. Brak tendencji do wywoływania objawów pozapiramidowych jest uważany za cechę charakterystyczną atypowych leków przeciwpsychotycznych.

W przeciwieństwie do wielu innych leków przeciwpsychotycznych, kwetiapina nie powoduje trwałego zwiększenia stężenia prolaktyny, co również jest uważane za cechę charakterystyczną atypowych leków przeciwpsychotycznych. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów ze schizofrenią przyjmujących różne, stałe dawki leku, pod koniec badania nie było różnic w stężeniach prolaktyny u pacjentów otrzymujących kwetiapinę (w zalecanym zakresie dawek) i placebo.

Dwa badania z udziałem pacjentów z epizodami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wykazały, że kwetiapina podawana w monoterapii wykazywała większą aktywność niż placebo w łagodzeniu objawów manii po 3 i 12 tygodniach leczenia. Obecnie nie ma wyników badań długoterminowych dotyczących skuteczności kwetiapiny w zapobieganiu epizodom maniakałnym lub depresyjnym. Dostępne są ograniczone dane z 3- i 6-tygodniowych badań, dotyczących stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z walproinianem sodu lub litem, w leczeniu epizodów maniakałnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Niemniej jednak leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Dane pochodzące z badania wskazywały na działanie addycyjne w trzecim tygodniu leczenia. Drugie badanie nie wykazało działania addycyjnego w szóstym tygodniu leczenia. Brak danych dotyczących leczenia skojarzonego po szóstym tygodniu leczenia. Średnia dawka kwetiapiny u pacjentów reagujących na leczenie w ostatnim tygodniu leczenia wynosiła około 600 mg na dobę. Dawka dobową dla około 85% pacjentów reagujących na leczenie wynosiła od 400 do 800 mg.

Badania kliniczne wykazały, że kwetiapina jest aktywna po podaniu dwa razy na dobę, chociaż okres półtrwania kwetiapiny wynosi około 7 godzin. Zostało to potwierdzone w badaniu z zastosowaniem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), które wykazało, że kwetiapina wiąże się z receptorami 5HT₂ i D₂ przez okres do 12 godzin. Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dawek większych niż 800 mg.

W badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzonych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem, częstość występowania naczyniowo-mózgowych zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 100 pacjentolat nie była większa u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem ślepej próby nie oceniano skuteczności długotrwałego stosowania kwetiapiny w zapobieganiu nawrotom. W otwartych badaniach przeprowadzonych z udziałem pacjentów chorych na schizofrenię skuteczność kwetiapiny utrzymywała się, gdy leczenie kontynuowano u pacjentów, u których początkowo występowała reakcja na leczenie, co wskazuje na skuteczność długotrwałego leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana i w znacznym stopniu podlega metabolizmowi. Główne metabolity w osoczu ludzkim nie wykazują znaczącej aktywności

farmakologicznej. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie zmniejsza znacząco biodostępności kwetiapiny. Okres półtrwania kwetiapiny w fazie eliminacji wynosi około 7 godzin. Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

Farmakokinetyka kwetiapiny jest liniowa i jednakowa u mężczyzn i kobiet. Średni klirens kwetiapiny u osób w podeszłym wieku jest mniejszy o 30 do 50% w porównaniu z osobami dorosłymi w wieku od 18 do 65 lat.

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min/1,73 m²) średni klirens osoczowy był zmniejszony o około 25%, jednak poszczególne wartości klirensu mieściły się w prawidłowym zakresie dla zdrowych ochotników.

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny, mniej niż 5% podanej substancji wydalane jest w postaci niezmięnionej z moczem lub kałem. Około 73% radioaktywności wydalane jest w moczu, a 21% w kale. U osób z zaburzeniami czynności wątroby (stabilna poalkoholowa marskość wątroby), średni klirens osoczowy kwetiapiny zmniejszył się o około 25%. Ze względu na fakt, iż kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy się spodziewać zwiększenia stężenia w osoczu, tak więc u tych pacjentów konieczne może być dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Badania *in vitro* potwierdziły, że CYP 3A4 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny z udziałem układu enzymatycznego cytochromu P450. Wykazano, że kwetiapina i niektóre jej metabolity powodują niewielkie zahamowanie aktywności izoenzymów 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 cytochromu P450, ale tylko w stężeniach co najmniej 10 do 50 razy większych niż występujące po zastosowaniu zazwyczaj skutecznych dawek dobowych od 300 do 450 mg. W związku z tymi wynikami badań *in vitro*, jest mało prawdopodobne, aby kwetiapina mogła powodować klinicznie istotne zahamowanie zależnego od cytochromu P450 metabolizmu innych równocześnie podawanych leków. Badania na zwierzętach wskazują, że kwetiapina może indukować enzymy cytochromu P450. Z drugiej jednak strony, kierunkowe badanie dotyczące interakcji u pacjentów z psychozą nie wykazało zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W szeregu badań *in vitro* i *in vivo* dotyczących genotoksyczności nie wykazano dowodów na działanie genotoksyczne. Badania na zwierzętach wykazały zmiany następujące po klinicznie znaczącym narażeniu, jednak zmiany te nie zostały potwierdzone w długoterminowych badaniach klinicznych. Nadmierną pigmentację wykryto w tarczycy szczurów. U małp *Cynomolgus* obserwowano przerost komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego, występujący jednocześnie ze zmniejszeniem stężenia T₃, stężenia hemoglobiny oraz liczby erytrocytów i leukocytów w osoczu. U psów obserwowano zmętnienie soczewki oraz zaćmę. Wyniki te należy brać pod uwagę rozważając korzyści i potencjalne ryzyko u pacjentów leczonych kwetiapiną.

Obserwowano statystycznie znamienne zwiększenie częstości występowania gruczolaka sutka u samic szczura, po podaniu wszystkich badanych dawek 0,3, 0,9 i 3,0-krotnie większych od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi, w przeliczeniu na mg/m². Pomiarzy wykonane w surowicy, w trwającym 1 rok badaniu dotyczącym toksyczności, wykazały, że kwetiapina zwiększała średnie stężenie prolaktyny w surowicy maksymalnie 32- i 13-krotnie, odpowiednio u samców i samic szczura. Zwiększenie częstości występowania nowotworów sutka wykazano u gryzoni, po długotrwałym podawaniu innych leków przeciwpsychotycznych i uważa się, że zmiany te są zależne od prolaktyny. Znaczenie zwiększonej częstości występowania guzów sutka zależnych od prolaktyny u szczurów dla oceny ryzyka u ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Symquel, 100 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan, bezwodny
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.5 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium.
Butelki z HDPE.

Wielkości opakowań:

Symquel, 100 mg, tabletki powlekane
1, 3, 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 120, 180, 240 tabletek (opakowania blistrowe)
30 x 1, 50 x 1, 100 x 1 tabletek (blistry podzielne na dawki pojedyncze)
60, 100 tabletek (butelki z HDPE)

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

14358

**11. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

11.02.2008

**12. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:**

04/03/2011

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symquel, 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Symquel, 200 mg, tabletki powlekane:

Każda tabletki powlekana zawiera kwetiapiny fumaran, co odpowiada 200 mg kwetiapiny.

Substancje pomocnicze:

Jedna tabletki zawiera 8 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Symquel, 200 mg, tabletki powlekane:

Tabletki powlekane koloru białego, okrągłe, dwuwypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie schizofrenii.

Leczenie epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Nie wykazano, aby produkt leczniczy Symquel zapobiegał nawrotom epizodów maniakalnych lub depresyjnych (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Symquel należy podawać dwa razy na dobę, niezależnie od posiłków.

Dorośli

W leczeniu schizofrenii:

Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 50 mg kwetiapiny (dzień 1), 100 mg kwetiapiny (dzień 2), 200 mg kwetiapiny (dzień 3) i 300 mg kwetiapiny (dzień 4).

Począwszy od dnia 4. dawkę należy zwiększać do zazwyczaj stosowanej skutecznej dawki w zakresie od 300 do 450 mg kwetiapiny na dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę można dostosowywać w zakresie od 150 do 750 mg kwetiapiny na dobę.

W leczeniu epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego:

Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 100 mg (dzień 1), 200 mg (dzień 2), 300 mg (dzień 3) i 400 mg (dzień 4). Następnie dawka powinna być zwiększana nie więcej niż o 200 mg na dobę do dawki 800 mg kwetiapiny na dobę, do dnia 6. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej na leczenie oraz tolerancji, dawkę należy dostosowywać w zakresie od 200 do 800 mg kwetiapiny na dobę. Zazwyczaj stosowana skuteczna dawka mieści się w zakresie od 400 do 800 mg na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, produkt leczniczy Symquel należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowej fazie leczenia. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, konieczne może być wolniejsze zwiększanie dawki niż u pacjentów młodszych i wybór mniejszej dawki terapeutycznej. Średni klirens osoczowy kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku był od 30 do 50 % mniejszy niż u pacjentów młodszych.

Nie zaleca się stosowania kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem.

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, cierpiących na epizody depresyjne, w przebiegu afektywnej choroby dwubiegunowej.

Dzieci i młodzież

Kwetiapina nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 r. ż. z powodu ograniczonych danych dotyczących stosowania tego leku w tej grupie pacjentów. Istniejące wyniki badań kontrolowanych placebo omówione są w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zaburzenie czynności nerek nie powoduje konieczności dostosowania dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, należy więc zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Symquel u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowej fazie leczenia.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg kwetiapiny na dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę należy zwiększać codziennie o 25 do 50 mg, aż do osiągnięcia skutecznej dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie inhibitorów izoenzymu 3A4 cytochromu P-450, takich jak inhibitory proteazy HIV, azolowe leki przeciwgrzybicze, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieci i młodzież (od 10 do 17 r.ż.)

Kwetiapina nie jest wskazana do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 r. ż. z powodu ograniczonych danych dotyczących stosowania tego leku w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne wykazały, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa określonego dla populacji dorosłych (patrz punkt 4.8) niektóre zdarzenia niepożądane występują z większą częstotliwością u dzieci i młodzieży, w porównaniu do populacji osób dorosłych (zwiększony apetyt, wzrost stężenia prolaktyny i pozapiramidowe zaburzenia ruchowe). Zidentyfikowano także jedno nie obserwowane uprzednio w badaniach prowadzonych na populacji osób dorosłych (wzrost ciśnienia tętniczego). Zmiany w testach czynności tarczycy były także obserwowane w populacji dzieci i młodzieży.

Ponadto, długoterminowe wnioski z wpływu leczenia kwetiapiną na wzrost i dojrzewanie, nie zostały poparte badaniami trwającymi powyżej 26 tygodni. Długoterminowe wnioski z wpływu leczenia kwetiapiną rozwój poznawczy i behawioralny nie są znane.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo w populacji dzieci i młodzieży leczonej kwetiapiną, kwetiapina była związana ze zwiększonym występowaniem pozapiramidowych zaburzeń ruchowych (ang. Extrapiramidal Symptoms, EPS) w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych z powodu schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja w przebiegu choroby dwubiegunowej jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samouszkodzeń i samobójstw (zdarzeń związanych z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej klinicznie remisji. Poprawa może nie wystąpić przez kilka pierwszych lub więcej tygodni leczenia i w związku z tym pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw zwiększa się we wczesnej fazie poprawy klinicznej.

W badaniach klinicznych u pacjentów z ciężką depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych, dorosłych pacjentów, poniżej 25 lat, którzy byli leczeni kwetiapiną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (3,0% vs 0% odpowiednio).

W związku z powyższym, lekarz powinien wziąć pod uwagę potencjalne ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi spowodowanych nagłym zaprzestaniem leczenia kwetiapiną w związku ze znanymi czynnikami ryzyka związanymi z chorobą podstawową.

Senność

Stosowanie kwetiapiny jest związane z występowaniem senności i podobnych objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych u pacjentów z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt lekarskich przez okres minimum 2 tygodni od pojawienia się senności lub do czasu poprawy objawów; konieczne może być rozważenie przerwania leczenia.

Choroby układu sercowo-naczyniowego

Produkt leczniczy Symquel należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu lub innymi chorobami predysponującymi do niedociśnienia tętniczego. Kwetiapina może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki. W takim przypadku należy rozważyć zmniejszenie dawki lub stopniowe zwiększanie dawki.

Wolniejszy schemat nasycania może być rozważany u pacjentów ze współistniejącą chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. venous thromboembolism, VTE).

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano incydenty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE). U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka zakrzepicy z zatorami w układzie żylnym, z tego względu przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem Symquel należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE oraz podjąć odpowiednie działania prewencyjne.

Napady drgawkowe

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność w leczeniu pacjentów z napadami padaczkowymi w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Pozapiramidowe zaburzenia ruchowe

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością objawów pozapiramidowych (ang. Extrapyramidal Symptoms EPS) w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych z powodu depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

Dyskinezy późne

W razie wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów dyskinez późnych, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu leczniczego Symquel. Objawy dyskinez późnych mogą ulec pogorszeniu lub nawet pojawić się po zaprzestaniu stosowania leku (patrz punkt 4.8).

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego jest związane z leczeniem lekami przeciwpsychotycznymi, w tym kwetiapiną (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zmiany stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W tym przypadku należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Symquel i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia

Niezbyt często w badaniach klinicznych obserwowano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Brak dowodów na zależność od dawki. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka są: mała liczba leukocytów (ang. WBC) przed rozpoczęciem leczenia oraz wywołana przez leki neutropenia w wywiadzie. Należy przerwać leczenie kwetiapiną, jeśli liczba neutrofilów wynosi $<1,0 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjenta w celu wykrycia wczesnych objawów infekcji i kontrolować ilość neutrofilów (aż ich liczba zwiększy się ponad $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

Interakcje

Patrz również punkt 4.5.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnymi lekami indukującymi enzymy wątrobowe, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, znacznie zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu. Może to mieć wpływ na skuteczność leczenia produktem leczniczym Symquel.

Pacjenci otrzymujący leki indukujące enzymy wątrobowe mogą być leczeni produktem leczniczym Symquel jedynie w sytuacji, gdy lekarz prowadzący zadecyduje, że potencjalne korzyści wynikające z leczenia produktem leczniczym Symquel przewyższają ryzyko związane z odstawieniem leków indukujących enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby wszelkie zmiany w leczeniu lekami indukującymi enzymy wątrobowe były wprowadzane stopniowo. W razie konieczności lek można zastąpić lekiem nie indukującym enzymów wątrobowych (np. walproinianem sodu).

Waga

Obserwowano wzrost wagi u pacjentów leczonych kwetiapiną; powinien on być monitorowany, a w razie wystąpienia należy postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną, stosownie do wytycznych zastosowania leków przeciwpsychotycznych (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Hiperglikemia

W bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano hiperglikemię i/lub zaostrzenie istniejącej cukrzycy podczas leczenia kwetiapiną włączając w to niektóre przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach, uprzedni wzrost masy ciała może być czynnikiem predysponującym. Wskazane jest odpowiednie monitorowanie zgodnie z wytycznymi zastosowania leków przeciwpsychotycznych. Pacjenci leczeni lekami przeciwpsychotycznymi powinni być obserwowani w kierunku sygnałów i objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą i pacjenci z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy powinni być obserwowani w kierunku pogorszenia kontroli glukozy.

Lipidy

W trakcie prowadzonych badań klinicznych z kwetiapiną obserwowano zwiększenie stężenia triglicerydów, frakcji LDL cholesterolu i cholesterolu całkowitego oraz obniżenie stężenia frakcji HDL cholesterolu (patrz punkt 4.8). W razie zmian stężenia lipidów należy postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną.

Ryzyko metaboliczne

Biorąc pod uwagę obserwowane zmiany w masie ciała, stężeniu glukozy we krwi (patrz punkt Hiperglikemia) i poziomie lipidów zgłaszane podczas badań klinicznych, możliwe jest pogorszenie

profilu metabolicznego u niektórych pacjentów; w razie wystąpienia powyższego należy postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną (patrz punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QT

Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. W badaniach klinicznych oraz podczas stosowania zgodnie z ChPL nie wykazano utrzymującego się wydłużenia całkowitego odstępu QT związanego ze stosowaniem kwetiapiny. Wydłużenie odstępu QT obserwowano jednak w przypadku przedawkowania (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, gdy kwetiapina jest przepisywana z lekami wydłużającymi odstęp QTc, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezemią. Należy unikać jednoczesnego stosowania z innymi lekami neuroleptycznymi.

Ostre reakcje odstawiennne

Po nagłym zaprzestaniu podawania leków przeciwpsychotycznych, w tym kwetiapiny, opisywano ostre objawy odstawiennne, takie jak bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunkę, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Wskazane jest stopniowe odstawianie przez okres minimum dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem

Kwetiapina nie jest dopuszczona do stosowania w leczeniu pacjentów z psychozą związaną z otępieniem.

W randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z otępieniem, leczonych niektórymi atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka występowania naczyniowo-mózgowych zdarzeń niepożądanych. Mechanizm zwiększenia ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększenia ryzyka w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych lub innych populacji pacjentów. Kwetiapinę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

W metaanalizie dotyczącej atypowych leków przeciwpsychotycznych stwierdzono, że u pacjentów w podeszłym wieku, z psychozą związaną z otępieniem, występuje zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu z grupą placebo. Jednak w 10-tygodniowym kontrolowanym placebo badaniu przeprowadzonym w tej samej populacji pacjentów (n=710; średni wiek: 83 lata; przedział wieku: 56-99 lat) częstość występowania zgonu u pacjentów leczonych kwetiapiną wynosiła 5,5 % w porównaniu z 3,2 % w grupie otrzymującej placebo. W tych badaniach zgony pacjentów następowały z różnych przyczyn zgodnych z przewidywaniami dla tej populacji. Dane te nie potwierdzają związku przyczynowo-skutkowego między leczeniem kwetiapiną i zgonem u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem.

Dysfagia

Zgłaszano dysfagię występującą podczas stosowania kwetiapiny (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane). Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów w grupie ryzyka zachłystowe zapalenia płuc.

Nietolerancja laktozy

Symquel zawiera laktozę.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Informacje dodatkowe

Dane z badań dotyczących produktu leczniczego Symquel, stosowanego w skojarzeniu z walproinianem sodu lub litem u pacjentów z epizodami maniakałnymi o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, są ograniczone; jednak leczenie skojarzone było dobrze tolerowane (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dane z badania wykazują działanie addycyjne w trzecim tygodniu leczenia. Drugie badanie nie

wykazało działania addycyjnego w szóstym tygodniu leczenia. Brak dostępnych danych dotyczących leczenia skojarzonego po szóstym tygodniu leczenia.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ze względu na fakt, iż kwetiapina wpływa głównie na czynność ośrodkowego układu nerwowego, należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Symquel jednocześnie z innymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy oraz z alkoholem.

Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego leczenia innymi produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT, np. inne leki neuroleptyczne, leki przeciwarrytmiczne klasy IA i III, halofantryna, octan lewometadylu, mezorydazyna, tiorydazyna, pimozyd, sparfloksacyna, gatyfloksacyna, moksyflokscyna, mezylan dolansetronu, meflochina, sertyndol lub cyzapryd. Zaleca się zachowanie ostrożności w razie jednoczesnego stosowania kwetiapiny z innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe, np. tiazydowe leki moczopędne (hipokaliemia), ponieważ zwiększają one ryzyko złośliwych zaburzeń rytmu serca.

Izoenzym 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4) jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny z udziałem układu cytochromu P450. W badaniu dotyczącym interakcji, przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem (inhibitor CYP3A4), spowodowało pięć- do ośmiokrotnego zwiększenie AUC kwetiapiny. Ze względu na to, jednoczesne stosowanie kwetiapiny z inhibitorami CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się również przyjmowania kwetiapiny razem z sokiem grejpfrutowym.

W badaniu z zastosowaniem dawek wielokrotnych, przeprowadzonym u pacjentów w celu oceny farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed leczeniem lub w trakcie leczenia karbamazepiną (znanym induktorem enzymów wątrobowych), jednoczesne podawanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. To zwiększenie klirensu powodowało zmniejszenie układowej ekspozycji na kwetiapinę (mierzonej jako AUC) do średnio 13% ekspozycji w trakcie podawania samej kwetiapiny; jednak u niektórych pacjentów obserwowano silniejszy efekt. W wyniku tej interakcji może wystąpić zmniejszenie stężenia kwetiapiny w osoczu. Może to mieć wpływ na skuteczność leczenia produktem leczniczym Symquel.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z fenytoiną (inny lek indukujący enzymy mikrosomalne) spowodowało zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 450%. Pacjenci przyjmujący leki indukujące enzymy wątrobowe mogą być leczeni produktem leczniczym Symquel tylko wtedy, gdy lekarz prowadzący zadecyduje, że potencjalne korzyści wynikające z leczenia produktem leczniczym Symquel przewyższają ryzyko związane z odstawieniem leków indukujących enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby wszelkie zmiany w leczeniu lekami indukującymi enzymy wątrobowe były wprowadzane stopniowo. W razie konieczności ten produkt leczniczy można zastąpić innym, nie indukującym enzymów (np. walproinianem sodu), (patrz punkt 4.4).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie uległa znaczącym zmianom po jednoczesnym podaniu z lekami przeciwdepresyjnymi – imipraminą (znanym inhibitorem CYP2D6) lub fluoksetyną (znanym inhibitorem CYP3A4 i CYP2D6).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie uległa znaczącym zmianom po jednoczesnym podaniu z lekami przeciwpyschotycznymi – rysperydonem lub haloperydolem. Jednak jednoczesne podawanie kwetiapiny i tiorydazyny spowodowało zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie uległa zmianie po jednoczesnym podaniu z cymetydyną.

Farmakokinetyka litu nie uległa zmianie w przypadku jednoczesnego podawania z kwetiapiną.

Farmakokinetyka walproinianu sodu i kwetiapiny nie uległa klinicznie znaczącym zmianom w przypadku jednoczesnego stosowania obu leków.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z lekami zwykle stosowanymi w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kwetiapiny u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały działania teratogenne kwetiapiny, jednakże nie badano potencjalnego wpływu na oczy płodu. Dlatego też produkt leczniczy Symquel należy stosować w czasie ciąży tylko wówczas, gdy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Obserwowano objawy odstawienne u noworodków, których matki stosowały kwetiapinę w czasie ciąży.

Nie wiadomo, w jakim stopniu kwetiapina przenika do mleka kobiecego. Dlatego też kobietom karmiącym piersią należy doradzić, aby unikały karmienia piersią w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Symquel.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Ze względu na wpływ kwetiapiny głównie na czynność ośrodkowego układu nerwowego, czynności wymagające czujności mogą być zaburzone. Z tego powodu pacjentów należy ostrzec, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn do czasu ustalenia indywidualnej reakcji na kwetiapinę.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia kwetiapiną, to: senność, zawroty głowy, suchość błony śluzowej w jamie ustnej, niewielkie osłabienie, zaparcia, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne i niestrawność.

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, ze stosowaniem kwetiapiny związane było: zwiększenie masy ciała, omdlenia, złośliwy zespół neuroleptyczny, leukopenia, neutropenia oraz obrzęki obwodowe.

Częstości występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem kwetiapiny podano zgodnie z zaleceniami CIOMS III Working Group 1995.

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

<i>Często:</i>	Leukopenia ¹
<i>Niezbyt często:</i>	Eozynofilia, trombocytopenia
<i>Nieznana:</i>	Neutropenia ¹

Zaburzenia układu immunologicznego

<i>Niezbyt często:</i>	Nadwrażliwość
<i>Bardzo rzadko:</i>	Reakcje anafilaktyczne ⁶

Zaburzenia endokrynologiczne

<i>Często:</i>	Hiperprolaktynemia ¹⁶
<i>Bardzo rzadko:</i>	Nieadekwatna sekrecja hormonu antydiuretycznego

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

<i>Często:</i>	Zwiększony apetyt
<i>Niezbyt często:</i>	Hiponatremia ¹⁶
<i>Bardzo rzadko:</i>	Cukrzyca ^{1,5,6}

Zaburzenia układu nerwowego

<i>Bardzo często:</i>	Zawroty głowy ^{4,17} , senność ^{2,17} , ból głowy
<i>Często:</i>	Omdlenia ^{4,17} , pozapiramidowe zaburzenia ruchowe ^{1,13} , dyzartria
<i>Niezbyt często:</i>	Napady drgawkowe ¹ , zespół niespokojnych nóg,

	dyskinezy późne ^{1,6}
<i>Zaburzenia serca</i> Często:	Tachykardia ⁴ , przypadki wydłużenia odstępu QT, komorowe zaburzenia rytmu, nagłe zgony z niewyjaśnionych przyczyn, zatrzymanie akcji serca oraz <i>torsade de pointes</i> były zgłaszane w trakcie stosowania leków neuroleptycznych i uważane są za działania charakterystyczne dla tej grupy leków.
<i>Zaburzenia oka</i> Często:	Niewyraźne widzenie
<i>Zaburzenia naczyniowe</i> Często: Rzadko:	Niedociśnienie ortostatyczne ^{4,17} Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i> Często:	Zapalenie błony śluzowej nosa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i> Bardzo często: Często: Niezbyt często:	Suchość błony śluzowej w jamie ustnej Zaparcia, niestrawność Dysfagia ⁸
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i> Rzadko: Bardzo rzadko:	Żółtaczką ⁶ Zapalenie wątroby ⁶
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i> Bardzo rzadko:	Obrzęk naczynioruchowy ⁶ , zespół Stevensa-Johnsona ⁶
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i> Bardzo rzadko:	Rozpad mięśni prążkowanych
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i> Niezbyt często: Rzadko:	Zaburzenia seksualne Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia menstruacyjne
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i> Bardzo rzadko: Często: Rzadko:	Objawy odstawienia (po zaprzestaniu leczenia) ^{1,10} Niewielkie osłabienie, obrzęki obwodowe, rozdrażnienie Złośliwy zespół neuroleptyczny ¹
<i>Badania diagnostyczne</i> Bardzo często: Często: Niezbyt często: Rzadko:	Zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy ¹¹ , Zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL), zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu ¹⁸ , zwiększenie masy ciała ⁹ , zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT) ³ , zmniejszenie liczby neutrofilii, zwiększenie stężenia glukozy we krwi aż do hiperglikemii ⁷ Zwiększenie aktywności gamma-GT ³ , zmniejszenie liczby płytek krwi ¹⁴ , wydłużenie odstępu QT ^{1,13,19} Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej ¹⁵

1. 1. Patrz punkt 4.4

2. Senność może wystąpić zazwyczaj podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia i zwykle ustępuje w trakcie dalszego podawania produktu leczniczego Symquel.

3. Obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) oraz GGTP u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Zwiększenie to zwykle ustępowało w trakcie leczenia kwetiapiną.
4. Kwetiapina, podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne blokujące receptory α_1 , może często powodować niedociśnienie ortostatyczne związane z zawrotami głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów omdlenia, szczególnie podczas początkowego okresu zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).
5. W bardzo rzadkich przypadkach dochodziło do nasilenia objawów stwierdzonej wcześniej cukrzycy.
6. Dane dotyczące częstości działań niepożądanych pochodzą z zastosowania klinicznego kwetiapiny w postaci tabletki 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 utrudnień w połykaniu po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.
9. Bazując na wzroście masy ciała $>7\%$ od wartości wyjściowej. Występuje zwłaszcza podczas pierwszych tygodni leczenia
10. Najczęściej występującymi objawami odstawiennymi obserwowanymi w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym 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 zaprzestania leczenia.
11. Stężenie triglicerydów >200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 r.ż.) lub >150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacjenci < 18 r.ż.) przynajmniej w jednym badaniu.
12. Stężenie cholesterolu ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 r.ż.) lub >200 mg/dL (pacjenci < 18 r.ż.) przynajmniej w jednym badaniu. Wzrost frakcji LDL cholesterolu ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L) obserwowano bardzo często. Średnia zmiana w grupie pacjentów, których dotyczył 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. Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej raportowane w badaniach klinicznych niezwiązane z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.
16. Poziom prolaktyny (pacjenci ≥ 18 r.ż.): > 20 $\mu\text{g/L}$ ($>869,56$ pmol/L) u mężczyzn ; > 30 $\mu\text{g/L}$ ($> 1304,34$ pmol/L) u kobiet o każdej porze dnia.
17. Może prowadzić do upadków.
18. Cholesterol HDL : < 40 mg/dL ($1,025$ mmol/L) u mężczyzn; < 50 mg/dL ($1,282$ mmol/L) u kobiet o każdej porze dnia.
19. Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli wydłużenia odstępu QT z < 450 msek. do ≥ 450 msek. wzrasta. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z kwetiapiną średnia zmiana i częstość występowania u pacjentów, u których zmiana była znacząca klinicznie, były podobne w przypadku kwetiapiny i placebo.
20. Wzrost przynajmniej z > 132 mmol/L do ≤ 132 mmol/L przynajmniej w jednym badaniu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Symquel nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiej, przewlekłej neutropenii bądź agranulocytozy. W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu neutropenia i (lub) leukopenia ustępowały po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Symquel. Prawdopodobne czynniki ryzyka leukopenii i (lub) neutropenii obejmują małą liczbę białych komórek krwi przed rozpoczęciem leczenia oraz wywołana przyjmowaniem leków leukopenia i (lub) neutropenia w wywiadzie.

Podczas leczenia lekami neuroleptycznymi obserwowano przypadki wydłużenia odstępu QTc, przedsionkowych zaburzeń rytmu, nagłych niespodziewanych zgonów, zatrzymania akcji serca, częstoskurczu komorowego typu torsades de pointes. Uważa się, że są one charakterystyczne dla tej grupy leków.

W krótkotrwałych badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny i placebo, u pacjentów ze schizofrenią lub epizodem manii w przebiegu choroby dwubiegunowej łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych była zbliżona do placebo (schizofrenia: 7,8% w grupie przyjmującej

kwetiapinę i 8,0% w grupie przyjmującej placebo; epizod manii w przebiegu choroby dwubiegunowej: 11,2% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 11,4% w grupie przyjmującej placebo). W krótkotrwałych badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny i kontrolowanych placebo, u pacjentów z epizodem depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie otrzymującej kwetiapinę wynosiła 8,9% w porównaniu do 3,8% dla placebo, jednak częstość poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzi, zespołu pozapiramidowego, drżeń, dyskinez, dystonii, niepokoju, samowolnych skurczów mięśni, nadaktywności psychomotorycznej i sztywności mięśni) była ogólnie nieduża i nie przekraczała 4% w żadnej z badanych grup. W długotrwałych badaniach klinicznych nad schizofrenią i chorobą dwubiegunową, łączna częstość zależnych od leczenia objawów pozapiramidowych była zbliżona w grupie otrzymującej kwetiapinę i placebo.

Leczenie kwetiapiną było związane z niewielkim, zależnym od dawki, zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy, zwłaszcza całkowitej T₄ i wolnej T₄. Zmniejszenie stężenia całkowitej i wolnej T₄ było największe w ciągu pierwszych dwóch do czterech tygodni leczenia kwetiapiną; podczas długotrwałego leczenia nie odnotowano dalszego zmniejszenia stężenia hormonów tarczycy. W prawie każdym przypadku przerwanie leczenia kwetiapiną było związane z powrotem stężenia całkowitej i wolnej T₄ do wartości prawidłowych, niezależnie od czasu trwania leczenia. Mniejsze zmniejszenia stężenia całkowitej T₃ i odwrotnej T₃ obserwowano jedynie po stosowaniu większych dawek. Stężenia TBG pozostawały bez zmian i na ogół nie obserwowano zwiększenia stężenia TSH; nie było również wskazań, aby kwetiapina powodowała kliniczne znaczącą niedoczynność tarczycy.

Dzieci i młodzież (od 10 do 17 r.ż.)

Te same działania niepożądane jak opisane powyżej dotyczą dzieci i młodzieży. Tabela poniżej podsumowuje działania niepożądane, które występują z większą częstością u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 r.ż.) niż w populacji osób dorosłych lub działania niepożądane nie zgłaszane w populacji osób dorosłych.

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: Zwiększony apetyt

Badania diagnostyczne

Bardzo często: Wzrost stężenia prolaktyny¹, wzrost ciśnienia tętniczego²

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Pozapiramidowe zaburzenia ruchowe

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Rozdrażnienie⁴

1. Poziom prolaktyny (pacjenci < 18 r.ż.): > 20 µg/L (>869,56 pmol/L) u mężczyzn ; > 26 µg/L (> 1130,428 pmol/L) u kobiet o każdej porze dnia. Mniej niż 1% pacjentów doświadczyło wzrostu stężenia poziomu prolaktyny > 100 µg/L.

2. Bazując na zmianach powyżej klinicznie istotnego progu (w oparciu o kryteria National Institute of Health) lub wzrost > 20 mmHg skurczowego lub > 10 mmHg rozkurczowego ciśnienia tętniczego.

3. Patrz punkt 5.1.

4. Uwaga: częstotliwość spójna jest z częstotliwością działania niepożądanego obserwowanego u dorosłych, ale rozdrażnienie może być związane z innymi konsekwencjami klinicznymi u dzieci i młodzieży w porównaniu do dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

Dane z badań klinicznych dotyczące przedawkowania kwetiapiny są ograniczone. Zgłoszono przypadek zgonu po ostrym przedawkowaniu kwetiapiny w dawce 13,6 grama w badaniu klinicznym, jak również po dopuszczeniu produktu do obrotu, po przyjęciu dawki 6 gramów samej kwetiapiny. Po zażyciu kwetiapiny w szacowanych dawkach do 20 g nie obserwowano zgonów i pacjenci zostali wyleczeni bez następstw klinicznych. Zgłoszono także przypadek przeżycia po przedawkowaniu 30 gramów kwetiapiny. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu opisywano bardzo rzadkie

przypadki przedawkowania samej kwetiapiny, które zakończyły się śmiercią, śpiączką wydłużeniem odstępu QT.

Pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie, narażeni są na bardziej nasilone objawy w razie przedawkowania (patrz punkt 4.4).

Na ogół raportowano objawy tj. ospałość i senność, tachykardia i niedociśnienie, które wynikały z nasilonych, znanych działań farmakologicznych leku.

Nie istnieje swoiste antidotum dla kwetiapiny. W razie ciężkiego zatrucia, należy uwzględnić możliwość zażycia kilku leków. Zaleca się leczenie na oddziale intensywnej opieki medycznej, w tym zapewnienie i utrzymanie drożności dróg oddechowych, zapewnienie odpowiedniego natlenowania i wentylacji oraz monitorowanie i podtrzymywanie czynności układu sercowo-naczyniowego. Chociaż brak dostępnych danych dotyczących zapobiegania wchłaniania w razie przedawkowania, należy rozważyć płukanie żołądka (po zaintubowaniu pacjentów nieprzytomnych) oraz podanie węgla leczniczego w skojarzeniu z lekiem przeczyszczającym.

Uważną obserwację medyczną oraz monitorowanie należy kontynuować do czasu powrotu pacjenta do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, pochodne diazepiny, oksazepiny oraz tiazepiny

Kod ATC: N05A H04

Mechanizm działania

Kwetiapina jest substancją o atypowym działaniu przeciwpsychotycznym, wpływającą na wiele receptorów neuroprzebieżników. Kwetiapina wykazuje powinowactwo do receptorów serotonergicznym (5HT₂) oraz do receptorów dopaminergicznym D₁ i D₂ w mózgu. Zakłada się, że to skojarzenie działania antagonistycznego na receptory z wysoką selektywnością w stosunku do 5HT₂ w porównaniu do receptorów D₂ jest odpowiedzialne za właściwości przeciwpsychotyczne i za mniejsze nasilenie pozapiramidowych działań niepożądanych kwetiapiny. Kwetiapina wykazuje także duże powinowactwo do receptorów histaminergicznym i α -1-adrenergicznym, ale mniejsze do receptorów alfa-2-adrenergicznym oraz minimalne powinowactwo do muskarynowych receptorów cholinergicznym i receptorów benzodiazepinowych. Kwetiapina wykazuje aktywność w testach oceny potencjalnego działania przeciwpsychotycznego, takich jak test odruchu unikania. Hamuje również aktywność agonistów dopaminy, mierzoną metodą elektrofizjologiczną lub ocenianą przez obserwację zachowania. Ponadto, zwiększa stężenie metabolitów dopaminy, neurochemiczny wskaźnik blokady receptora D₂.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach przedklinicznych pozwalających wyciągnąć wnioski dotyczące pozapiramidowych działań niepożądanych, kwetiapina wykazuje profil atypowy, który różni się od profilu standardowych leków przeciwpsychotycznych. Długotrwałe stosowanie kwetiapiny nie prowadzi do nadwrażliwości receptora D₂. Kwetiapina powoduje jedynie słabe działanie kataleptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor D₂. Po długotrwałym stosowaniu, kwetiapina wykazuje wybiórcze hamowanie układu limbicznego, ponieważ powoduje depolaryzację blokady w neuronach mezolimbicznych, ale nie w neuronach układu nigrostriatalnego zawierających dopaminę. Doraźne lub długotrwałe podawanie kwetiapiny w minimalnym stopniu wywołuje dystonię u małych kapucynek wrażliwych lub nie wrażliwych na działanie haloperidolu. Na podstawie wyników tych badań można stwierdzić, że kwetiapina prawdopodobnie tylko w minimalnym stopniu wywołuje pozapiramidowe działania niepożądane. Co więcej, przyjmuje się, że substancje z minimalną tendencją do wywoływania pozapiramidowych działań niepożądanych wykazują również niewielką możliwość wywoływania dyskinez późnych (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

Wyniki trzech kontrolowanych placebo badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów ze schizofrenią, przyjmujących różne dawki kwetiapiny, nie wykazały różnicy między grupami otrzymującymi kwetiapinę i placebo, pod względem częstości wywoływania pozapiramidowych działań niepożądanych lub dodatkowego stosowania leków przeciwcholinergicznymi. W jednym badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem stałych dawek dobowych od 75 do 750 mg kwetiapiny, nie wykazano różnicy między kwetiapiną a placebo pod względem częstości wywoływania objawów pozapiramidowych lub dodatkowego stosowania leków przeciwcholinergicznymi. W czterech kontrolowanych placebo badaniach, dwóch z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii i dwóch z zastosowaniem kwetiapiny w skojarzeniu z litem lub walproinianem sodu, oceniano podawanie dobowych dawek do 800 mg kwetiapiny w leczeniu epizodów maniakałnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Nie wykazano różnicy między grupą leczoną kwetiapiną i grupą otrzymującą placebo pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych lub dodatkowego stosowania leków przeciwcholinergicznymi. Brak tendencji do wywoływania objawów pozapiramidowych jest uważany za cechę charakterystyczną atypowych leków przeciwpsychotycznych.

W przeciwieństwie do wielu innych leków przeciwpsychotycznych, kwetiapina nie powoduje trwałego zwiększenia stężenia prolaktyny, co również jest uważane za cechę charakterystyczną atypowych leków przeciwpsychotycznych. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów ze schizofrenią przyjmujących różne, stałe dawki leku, pod koniec badania nie było różnic w stężeniach prolaktyny u pacjentów otrzymujących kwetiapinę (w zalecanym zakresie dawek) i placebo. Dwa badania z udziałem pacjentów z epizodami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wykazały, że kwetiapina podawana w monoterapii wykazywała większą aktywność niż placebo w łagodzeniu objawów manii po 3 i 12 tygodniach leczenia. Obecnie nie ma wyników badań długoterminowych dotyczących skuteczności kwetiapiny w zapobieganiu epizodom maniakałnym lub depresyjnym. Dostępne są ograniczone dane z 3- i 6-tygodniowych badań, dotyczących stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z walproinianem sodu lub litem, w leczeniu epizodów maniakałnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Niemniej jednak leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Dane pochodzące z badania wskazywały na działanie addycyjne w trzecim tygodniu leczenia. Drugie badanie nie wykazało działania addycyjnego w szóstym tygodniu leczenia. Brak danych dotyczących leczenia skojarzonego po szóstym tygodniu leczenia. Średnia dawka kwetiapiny u pacjentów reagujących na leczenie w ostatnim tygodniu leczenia wynosiła około 600 mg na dobę. Dawka dobową dla około 85% pacjentów reagujących na leczenie wynosiła od 400 do 800 mg. Badania kliniczne wykazały, że kwetiapina jest aktywna po podaniu dwa razy na dobę, chociaż okres półtrwania kwetiapiny wynosi około 7 godzin. Zostało to potwierdzone w badaniu z zastosowaniem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), które wykazało, że kwetiapina wiąże się z receptorami 5HT₂ i D₂ przez okres do 12 godzin. Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dawek większych niż 800 mg.

W badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzonych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem, częstość występowania naczyniowo-mózgowych zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 100 pacjentolat nie była większa u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem ślepej próby nie oceniano skuteczności długotrwałego stosowania kwetiapiny w zapobieganiu nawrotom. W otwartych badaniach przeprowadzonych z udziałem pacjentów chorych na schizofrenię skuteczność kwetiapiny utrzymywała się, gdy leczenie kontynuowano u pacjentów, u których początkowo występowała reakcja na leczenie, co wskazuje na skuteczność długotrwałego leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana i w znacznym stopniu podlega metabolizmowi. Główne metabolity w osoczu ludzkim nie wykazują znaczącej aktywności farmakologicznej. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie zmniejsza znacząco biodostępności kwetiapiny. Okres półtrwania kwetiapiny w fazie eliminacji wynosi około 7 godzin. Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

Farmakokinetyka kwetiapiny jest liniowa i jednakowa u mężczyzn i kobiet. Średni klirens kwetiapiny u osób w podeszłym wieku jest mniejszy o 30 do 50% w porównaniu z osobami dorosłymi w wieku od 18 do 65 lat.

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min/1,73 m²) średni klirens osoczowy był zmniejszony o około 25%, jednak poszczególne wartości klirensu mieściły się w prawidłowym zakresie dla zdrowych ochotników.

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny, mniej niż 5% podanej substancji wydalane jest w postaci niezmienionej z moczem lub kałem. Około 73% radioaktywności wydalane jest w moczu, a 21% w kale. U osób z zaburzeniami czynności wątroby (stabilna poalkoholowa marskość wątroby), średni klirens osoczowy kwetiapiny zmniejszył się o około 25%. Ze względu na fakt, iż kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy się spodziewać zwiększenia stężenia w osoczu, tak więc u tych pacjentów konieczne może być dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2).

Badania *in vitro* potwierdziły, że CYP 3A4 jest głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny z udziałem układu enzymatycznego cytochromu P450. Wykazano, że kwetiapina i niektóre jej metabolity powodują niewielkie zahamowanie aktywności izoenzymów 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 cytochromu P450, ale tylko w stężeniach co najmniej 10 do 50 razy większych niż występujące po zastosowaniu zazwyczaj skutecznych dawek dobowych od 300 do 450 mg. W związku z tymi wynikami badań *in vitro*, jest mało prawdopodobne, aby kwetiapina mogła powodować klinicznie istotne zahamowanie zależnego od cytochromu P450 metabolizmu innych równocześnie podawanych leków. Badania na zwierzętach wskazują, że kwetiapina może indukować enzymy cytochromu P450. Z drugiej jednak strony, kierunkowe badanie dotyczące interakcji u pacjentów z psychozą nie wykazało zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W szeregu badań *in vitro* i *in vivo* dotyczących genotoksyczności nie wykazano dowodów na działanie genotoksyczne. Badania na zwierzętach wykazały zmiany następujące po klinicznie znaczącym narażeniu, jednak zmiany te nie zostały potwierdzone w długoterminowych badaniach klinicznych. Nadmierną pigmentację wykryto w tarczycy szczurów. U małp *Cynomolgus* obserwowano przerost komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego, występujący jednocześnie ze zmniejszeniem stężenia T₃, stężenia hemoglobiny oraz liczby erytrocytów i leukocytów w osoczu. U psów obserwowano zmętnienie soczewki oraz zaćmę. Wyniki te należy brać pod uwagę rozważając korzyści i potencjalne ryzyko u pacjentów leczonych kwetiapiną.

Obserwowano statystycznie znamienne zwiększenie częstości występowania gruczolaka sutka u samic szczura, po podaniu wszystkich badanych dawek 0,3, 0,9 i 3,0-krotnie większych od maksymalnej dawki zalecanej u ludzi, w przeliczeniu na mg/m². Pomiarzy wykonane w surowicy, w trwającym 1 rok badaniu dotyczącym toksyczności, wykazały, że kwetiapina zwiększała średnie stężenie prolaktyny w surowicy maksymalnie 32- i 13-krotnie, odpowiednio u samców i samic szczura. Zwiększenie częstości występowania nowotworów sutka wykazano u gryzoni, po długotrwałym podawaniu innych leków przeciwpsychotycznych i uważa się, że zmiany te są zależne od prolaktyny. Znaczenie zwiększonej częstości występowania guzów sutka zależnych od prolaktyny u szczurów dla oceny ryzyka u ludzi nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Symquel, 200 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan, bezwodny

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.6 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium.
Butelki z HDPE.

Wielkości opakowań:

Symquel, 200 mg, tabletki powlekane
1, 3, 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 120, 180, 240 tabletek (opakowania blistrowe)
30 x 1, 50 x 1, 100 x 1 tabletek (blistry podzielne na dawki pojedyncze)
60, 100 tabletki (butelki z HDPE)

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

14359

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

11.02.2008

**14. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:**

04/03/2011