CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seroquel XR, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka Seroquel XR 400 mg zawiera 400 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Substancje pomocnicze: jedna tabletka zawiera 15 mg laktozy (bezwodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.
Seroquel XR 400 mg: tabletki koloru białego, oznaczone z jednej strony „XR 400”

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Seroquel XR jest wskazany:

- w leczeniu schizofrenii, w tym
  - w zapobieganiu nawrotom u pacjentów ze stabilną schizofrenią stosujących produkt Seroquel XR jako terapię podtrzymującą.

- w leczeniu zaburzeń dwubiegunowych:
  - w leczeniu epizodów maniakalnych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej.
  - w leczeniu epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.
  - w zapobieganiu nawrotom u pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi, u pacjentów z epizodami maniakalnymi lub depresyjnymi reagujących na leczenie kwetiapiną.

- w leczeniu epizodów ciężkiej depresji u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, jako terapia wspomagająca, jeśli odpowiedź na monoterapię przeciwdepresyjną była mniej niż optymalna (patrz punkt 5.1). Przed rozpoczęciem leczenia lekarz powinien wziąć pod uwagę profil bezpieczeństwa produktu Seroquel XR (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Dorośli:
Leczenie schizofrenii i epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przebiegu choroby dwubiegunowej
Seroquel XR powinien być podawany przynajmniej jedną godzinę przed posiłkiem. Dawka dobowa rozpoczynająca terapię to 300 mg dnia 1. i 600 mg dnia 2. Zalecana dzienna dawka to 600 mg, jednak w klinicznie uzasadnionych przypadkach dawkę można zwiększyć do 800 mg na dobę. Dawka powinna być dostosowana, w zakresie dawek skutecznych od 400 mg do 800 mg dziennie, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie. Nie ma konieczności zmiany dawkowania podczas terapii podtrzymującej w schizofrenii.

Leczenie epizodów depresyjnych w chorobie dwubiegunowej
Seroquel XR powinien być stosowany przed snem. Przez pierwsze cztery dni leczenia całkowite dawki dobowe wynoszą odpowiednio: 50 mg (pierwszy dzień), 100 mg (drugi dzień), 200 mg trzeci dzień) i 300 mg (czwarty dzień). Zalecana dawka dobowa wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie obserwowano dodatkowych korzyści ze stosowania produktu w grupie przyjmującej dawki 600 mg w porównaniu z grupą przyjmującą 300 mg (patrz punkt 5.1). W pojedynczych przypadkach korzystne jest stosowanie dawki 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu choroby dwubiegunowej. U niektórych pacjentów, w przypadku tolerancji, w badaniach klinicznych wykazano możliwość rozważenia zmniejszenia dawki do minimum 200 mg.

Zapobieganie nawrotom w chorobie dwubiegunowej
Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie produktem Seroquel XR w ostrej chorobie dwubiegunowej, powinni kontynuować przyjmowanie produktu Seroquel XR w tej samej dawce przed snem, aby zapobiegać nawrotom epizodów maniakalnych, maniakalno-depresyjnych i depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej. Dawka produktu Seroquel XR może być dostosowana w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta, w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na dobę. Ważne jest, aby w terapii podtrzymującej stosować najmniejsze skuteczne dawki.

Terapia wspomagająca w leczeniu ciężkiego epizodu depresyjnego w zaburzeniach depresyjnych
Seroquel XR powinien być stosowany przed snem. Dawka dobowa rozpoczynająca terapię wynosi 50 mg dnia 1. i 2. a 150 mg dnia 3. i 4. W krótkotrwałych badaniach klinicznych działanie przeciwdepresyjne obserwowano po dawkach 150 i 300 mg na dobę w terapii wspomagającej (z amitryptyliną, bupropionem, cytalopramem, duloksetyną, escytalopramem, fluoksetyną, paroksetyną, sertraliną i wenlafaksyną – patrz punkt 5.1) i 50 mg na dobę w monoterapii w krótkoterminowych badaniach. Istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych po stosowaniu produktu w większych dawkach. Dlatego lekarz powinien zapewnić stosowanie najmniejszej skutecznej dawki, zaczynając leczenie od 50 mg na dobę. Potrzeba zwiększenia dawki ze 150 do 300 mg na dobę powinna być oparta na indywidualnej ocenie stanu pacjenta.

Zmiana terapii z produktu Seroquel, tabletki o natychmiastowym uwalnianiu:
W celu ułatwienia dawkowania pacjentom stosującym produkt Seroquel o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach podzielonych możliwa jest zmiana terapii na produkt Seroquel XR podając równoważność całkowitej dawki dobowej raz dziennie. Konieczne może być indywidualne dostosowanie dawki.

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

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

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów powyżej 65 lat z epizodami depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.

Dzieci i młodzież:
Seroquel XR nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia, ze względu na brak danych popierających stosowanie w tej grupie wiekowej. Dostępne dane z badań klinicznych produktu Seroquel kontrolowanych placebo przedstawione są w punktach 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

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

Zaburzenia czynności wątroby:
Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego Seroquel XR należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie stosowania. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpocząć od dawki dobowej wynoszącej 50 mg. Dawkę można zwiększać o 50 mg na dobę, aż do dawki skutecznej, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Seroquel XR jest wskazany w leczeniu schizofrenii, choroby dwubiegunowej i ciężkimi epizodami depresyjnymi w zaburzeniach depresyjnych, dlatego profil bezpieczeństwa powinien być określony w oparciu o indywidualne rozpoznanie i stosowaną u pacjenta dawkę.

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

Dzieci i młodzież (w wieku od 10 do 17 lat)
Seroquel XR nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia, ze względu na brak danych popierających stosowanie w tej grupie wiekowej. Badania kliniczne dotyczące stosowania produktu Seroquel wykazały, iż w porównaniu do znanego profilu bezpieczeństwa określonego dla pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8), poszczególne działania niepożądane występowały ze zwiększoną częstością u dzieci i młodzieży (zwiększony apetyt, zwiększenie stężenia prolaktyn w osoczu i objawy pozapiramidowe) oraz zidentyfikowano jedno działanie nieobserwowane wcześniej w badaniach u pacjentów dorosłych (zwiększone ciśnienie krwi). U dzieci i młodzieży wykryto również zmiany w testach czynności trzustki.

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

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych wśród dzieci i młodzieży stosujących produkt Seroquel, podawaniu kwetiapiny towarzyszyła zwiększona częstość objawów pozapiramidowych w porównaniu z placebo u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego
Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstw (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu wystąpienia znaczącej remisji. Jako, że poprawa może nie wystąpić przez kilka pierwszych lub więcej

tygodni leczenia, pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw może być zwiększone we wczesnej fazie poprawy stanu klinicznego pacjenta.

Dodatkowo, lekarz powinien rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym przerwaniu stosowania kwetiapiny, z powodu znanych czynników ryzyka związanych z leczoną chorobą. Inne zaburzenia psychiczne, w których zalecany jest produkt Seroquel XR, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad produktami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne.
W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowania lub myśli samobójcze oraz nietypowe zmiany w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.
W krótkotrwałych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi w chorobie dwubiegunowej stwierdzono zwiększone ryzyko zachowań samobójczych u młodych pacjentów (młodszych niż 25 lat), leczonych kwetiapiną w porównaniu z leczonymi placebo (odpowiednio 3,0% *vs* 0%). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi biorących udział w badaniach klinicznych ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych u młodych pacjentów (poniżej 25 roku życia) wynosiło 2,1% (3/144) dla kwetiapiny i 1,3% (1/75) dla placebo.

Objawy pozapiramidowe:
W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo wśród dorosłych pacjentów, stosowanie kwetiapiny było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów pozapiramidowych (ang. *Extrapyramidal Syndrome* EPS) w porównaniu do placebo u pacjentów leczonych z powodu ciężkich epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej i ciężkich zaburzeń depresyjnych (patrz punkt 4.8 i 5.1).

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

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

Senność i zawroty głowy:
Leczenie kwetiapiną związane było z występowaniem senności i związanych z nią objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z epizodami depresji w chorobie dwubiegunowej i ciężkich zaburzeniach depresyjnych, objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały przede wszystkim łagodne do umiarkowanego nasilenie. Pacjenci z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej oraz pacjenci z ciężkimi epizodami depresji w ciężkich zaburzeniach depresyjnych, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt lekarskich podczas pierwszych 2 tygodni od wystąpienia senności, lub do czasu poprawy, a rozważenie przerwania leczenia może być konieczne.

Leczeniu kwetiapiną towarzyszyło niedociśnienie ortostatyczne i związane z tym zawroty głowy (patrz punkt 4.8), które podobnie jak senność występują zwykle w początkowej fazie zwiększania dawki. Może to zwiększyć częstość przypadkowych urazów (upadki), szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego należy poradzić pacjentom zachowanie ostrożności do czasu, aż zapoznają się z potencjalnym wpływem produktu.

Choroby układu sercowo-naczyniowego:
Seroquel XR należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu, a także w przypadku innych chorób predysponujących do niskiego ciśnienia tętniczego. Kwetiapina może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki, dlatego też należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wolniejszejej zwiększanie, jeśli wystąpi taka potrzeba. U pacjentów z pierwotnymi chorobami układu sercowo-naczyniowego rozważyć można wolniejsze zwiększanie dawki.

Napady padaczki:
W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy częstości występowania napadów padaczki u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, ostrożność jest zalecana podczas leczenia pacjentów z padaczką w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

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

Ciężka neutropenia:
W badaniach klinicznych niezbyt często raportowano o występowaniu ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów <0,5 x 10^9/l). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła w ciągu kilku miesięcy po rozpoczęciu terapii kwetiapiną. Brak oczywistej zależności od dawki. Z doświadczenia porejestracyjnego wynika, iż po przerwaniu terapii kwetiapiną leukopenia i/lub neutropenia ustępowały. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka neutropenii są: mała liczba białych krwinek (ang. *White Blood Cell* WBC) przed rozpoczęciem leczenia oraz neutropenia wywołana przez leki w wywiadzie. Należy przerwać stosowanie kwetiapiny, jeśli liczba neutrofilów wynosi <1,0 x 10^9/l. Należy obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia oznak i objawów infekcji orazi kontrolować liczbę neutrofilów (aż ich przekroczy 1,5 x 10^9/l) (patrz punkt 5.1).

Interakcje:
Patrz także punkt 4.5.

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

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

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

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

Ryzyko metaboliczne:
Obserwowane w badaniach klinicznych zmiany masy ciała, stężenia glukozy (patrz hiperglikemia) i lipidów we krwi mogą być przyczyną pogorszenia profilu ryzyka metabolicznego u poszczególnych pacjentów, co wymaga właściwego postępowania klinicznego (patrz punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QT:
Dane z badań klinicznych i ze stosowania kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego wykazały, iż podawanie kwetiapiny nie jest związane z przewlekłym wydłużeniem absolutnego odstępu QT. Po zarejestrowaniu, wydłużenie odstępu QT obserwowano podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) i po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie jednak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina zalecana jest pacjentom z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Ostrożność zalecana jest również, jeśli kwetiapina stosowana jest jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT, lekami neuroleptycznymi, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

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

Pacjenci w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych:
Seroquel XR nie jest zatwierdzony do leczenia pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych.

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych, przeprowadzonych z udziałem pacjentów z otępieniem obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka działań niepożądanych ze strony układu naczyniowego mózgu. Mechanizm wpływający na zwiększenie ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych i w innych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Seroquel XR u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru.

Metaanaliza atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby otępiennej występuje zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Jednakże, w dwóch 10-tygodniowych badaniach dotyczących stosowania kwetiapiny kontrolowanych placebo przeprowadzonych w takiej samej grupie pacjentów (n=710, średnia wieku 83 lata, grupa wiekowa 56-99 lat) śmiertelność w grupie stosującej

kwetiapinę wynosiła 5,5%, a w grupie otrzymującej placebo - 3,2%. Przyczyny śmierci pacjentów w trakcie badań klinicznych były różne, zgodne z oczekiwanymi dla tej populacji. Na podstawie tych danych nie można ustalić związku między stosowaniem kwetiapiny i zgonami pacjentów w podeszłym wieku z chorobą otępienną.

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

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE):
Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych raportowano o przypadkach żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE). Ponieważ u pacjentów stosujących leki przeciwpsychotyczne często występują czynniki ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE przed i podczas terapii produktiem Seroquel XR oraz podjąć działania zapobiegając wystąpieniu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

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

Długotrwała skuteczność i bezpieczeństwo stosowania jako terapii wspomagającej u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi nie były oceniane, jednakże oceniono długotrwałą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kwetiapiny u pacjentów dorosłych w monoterapii (patrz punkt 5.1).

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ze względu na wpływ kwetiapiny na czynność ośrodkowego układu nerwowego, produkt Seroquel XR powinien być stosowany z ostrożnością podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy i z alkoholem.

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

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

z przerwania stosowania induktorów enzymów wątrobowych. Ważne, żeby jakakolwiek zmiana dawkowania induktora odbywała się stopniowo, a w razie potrzeby należy go zastąpić lekiem nieindukującym enzymów wątrobowych (np. walproinian sodu) (patrz punkt 4.4).

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

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmienia się istotnie w przypadku jednoczesnego zastosowania leków przeciwpsychotycznych, tj. rysperydonu lub haloperydolu. Jednoczesne podawanie kwetiapiny i tiorydazyny powoduje zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną.

Farmakokinetyka litu nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z kwetiapiną.

Farmakokinetyka walproinianu sodu i kwetiapiny nie zmienia się w stopniu klinicznie istotnym, w przypadku jednoczesnego zastosowania.

Nie prowadzono badań interakcji z lekami często stosowanymi w leczeniu zaburzeń układu sercowo-naczyniowego.

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

Zgłaszano przypadki fałszywie dodatniego wyniku testu immunologicznego dla metadonu i trój pierścieniowych antydepresantów u pacjentów, którzy zażywali kwetiapinę. Zaleca się potwierdzenie kwestionowanego wyniku przez wykonanie odpowiedniego badania chromatograficznego.

4.6 Ciąża i laktacja

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

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

4.8 Działania niepożądane

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

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

Częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny zostały podane zgodnie z zaleceniami CIOMS III Working Group 1995.

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10000).	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często:	leukopenia[1]
Niezbyt często:	eozynofilia, trombocytopenia
Nieznana:	neutropenia[1]
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często:	nadwrażliwość
Bardzo rzadko:	reakcje anafilaktyczne[6]
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	hiperprolaktynemia[16]
Bardzo rzadko:	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często:	zwiększone łaknienie
Niezbyt często:	hiponatremia[20]
Bardzo rzadko:	cukrzyca [1,5,6,]
Zaburzenia psychiczne:	
Często:	przykre sny i koszmary senne, wyobrażenia i zachowania samobójcze[21]
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	zawroty głowy[4,17], senność[2, 17], bóle głowy
Często:	omdlenia [4, 17]
	objawy pozapiramidowe[1, 21], dyzartria
Niezbyt często:	napady padaczki[1 1], zespół niespokojnych nóg, późne dyskinezy [1, 6]
Zaburzenia serca	
Często:	tachykardia [4]
Zaburzenia oka	
Często:	niewyraźne widzenie
Zaburzenia naczyń	
Często:	niedociśnienie ortostatyczne [4, 17]
Rzadko:	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa[1]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	suchość błony śluzowej jamy ustnej
Często:	zaparcia, niestrawność
Niezbyt często:	dysfagia[8]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko:	żółtaczka[6] , zapalenie wątroby[6]

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10000).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko:	obrzęk naczynioruchowy[6], zespół Stevens-Johnsona[6]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo rzadko:	*rabdomioliza*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często:	zaburzenia seksualne
Rzadko:	priapizm, wyciek mleka poza okresem karmienia (mlekotok), obrzęk piersi, zaburzenia miesiączkowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	objawy odstawienne [1, 10]
Często:	łagodne osłabienie, obrzęki obwodowe, drażliwość
Rzadko:	złośliwy zespół neuroleptyczny [1]
Wyniki badań	
Bardzo często	zwiększone stężenie triglicerydów w surowicy [11] zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL)[12], zmniejszenie stężenia hemoglobiny[23], zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL[18], przyrost masy ciała[9]
Często:	zwiększenie aktywności aminotrasferaz (AlAT, AspAT)[3], zmniejszenie liczby neutrofili, zwiększenie stężenia glukozy we krwi aż do stężenia hiperglikemicznego[7]
Niezbyt często:	zwiększenie poziomu gamma-GT[3], zmniejszenie liczby płytek krwi[14], wydłużenie odstępu QT[1,13, 19]
Rzadko:	zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej[15]

(1) patrz punkt 4.4

(2) Senność może wystąpić zwykle podczas pierwszych dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia i zazwyczaj ustępuje podczas dalszego stosowania kwetiapiny.

(3) Obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) oraz gamma-GT u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Objawy te zwykle ustępowały w trakcie dalszego leczenia kwetiapiną.

(4) Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne blokujące receptory α_1 adrenergiczne, kwetiapina może często powodować niedociśnienie ortostatyczne, któremu towarzyszą zawroty głowy, tachykardia, a u niektórych pacjentów omdlenia, szczególnie w początkowej fazie zwiększania dawki leku. (patrz punkt 4.4).

(5) W bardzo rzadkich przypadkach dochodziło do nasilenia objawów stwierdzonej wcześniej cukrzycy.

(6) Oszacowane częstości działań niepożądanych pochodzą z danych porejestracyjnych wynikających z zastosowania produktu Seroquel w postaci tabletki o natychmiastowym uwalnianiu.

(7) Stężenie glukozy we krwi na czczo ≥126 mg/dl (≥7,0 mmol/l) lub stężenie glukozy we krwi nie na czczo ≥200 mg/dl (≥11,1 mmol/l) przynajmniej w jednym badaniu.

(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) W oparciu o >7% wzrost masy ciała w porównaniu z wagą wyjściową. Występuje głównie w pierwszychtygodniach leczenia pacjentów dorosłych.

(10) Najczęściej obserwowanymi objawami odstawienia występującymi w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość tych reakcji zmniejszyła się znacząco po tygodniu od przerwania tarapii.

(11) Stężenie triglicerydów ≥200 mg/ml (≥2,258 mmol/l) (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥150 mg/ml (≥1,694 mmol/l) (pacjenci <18 lat) przynajmniej w jednym badaniu.

(12) Stężenie cholesterolu ≥240 mg/ml (≥6,2064 mmol/l) (pacjenci ≥18 lat) lub ≥200 mg/ml (≥5,172 mmol/l) (pacjenci <18 lat) przynajmniej w jednym badaniu. Wzrost stężenia cholesterolu LDL o ≥30 mg/ml (≥0,769 mmol/l) obserwowany był bardzo często. Średnia zmiana stężenia u pacjentów, u których obserwowano ten wzrost, wynosiła 41,7 mg/ml (≥1,07 mmol/l)
(13) Patrz tekst poniżej.
(14) Liczba płytek ≤100 x 10^9/l przynajmniej w jednym badaniu.
(15) W oparciu o działania niepożądane raportowane podczas badań klinicznych, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej niezwiązane jest ze złośliwym zespołem neuroleptycznym.
(16) poziom prolaktyn (pacjenci >18 lat): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) u mężczyzn; >30 µg/l (>1304,34 pmol/l) u kobiet w dowolnym czasie.
(17) Może prowadzić do upadków.
(18) Stężenie cholesterolu HDL: <40 mg/ml (1,025 mmol/l) u mężczyzn; <50 mg/ml (1,282 mmol/l) u kobiet w dowolnym czasie.
(19) Częstość występowania u pacjentów, u których następuje przesunięcie odcinka QT z <450 milisekund do ≥450 milisekund z ≥30 milisekundowym wzrostem. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących stosowania kwetiapiny średnia zmiana i występowalność u pacjentów z klinicznie znaczącym przesunięciem odcinka QT były podobne w grupach przyjmujących kwetiapinę i placebo.
(20) Co najmniej jeden epizod zmiany stężenia w zakresie od >132 mmol/L do </=132 mmol/L
(21) Podczas terapii produktem Seroquel XR lub zaraz po przerwaniu stosowania leku obserwowano przypadki wyobrażeń i zachowań samobójczych (patrz punkty 4.4 i 5.1).
(22) Patrz punkt 5.1.
(23) U 11% pacjentów biorących udział we wszystkich, włączając otwarte, badaniach nad kwetiapiną, zaobserwowano przynajmniej jeden przypadek zmniejszenia stężenia hemoglobiny do ≤13 g/dl (8,07 mmol/l) u mężczyzn i ≤12 g/dl (7,45 mmol/l) u kobiet. U tych pacjentów średnie maksymalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny za każdym razem wynosiło -1,50 g/dL.

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

Stosowanie kwetiapiny związane było z niewielkim, zależnym od dawki, zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy we krwi, szczególnie T_4 i wolnego T_4. Maksymalne zmniejszenie stężenia całkowitego i wolnego T_4 występowało w ciągu pierwszych 2-4 tygodni stosowania produktu Seroquel, bez dalszej redukcji stężenia podczas długotrwałego leczenia. Niemal we wszystkich przypadkach, przerwanie terapii produktem Seroquel związane było z powrotem stężenia całkowitego i wolnego T_4 do wartości prawidłowych, niezależnie od czasu trwania leczenia. Niewielkie zmniejszenie stężenia hormonów tarczycy T_3 i odwróconegoT_3 obserwowano tylko po stosowaniu dużych dawek. Stężenie TBG nie uległo zmianie, jak również nie obserwowano wzajemnego wzrostu stężenia TSH oraz oznak potwierdzających, iż kwetiapina powoduje wystąpienie klinicznie znaczącej niedoczynności tarczycy.

Dzieci i młodzież (10-17 lat)
W przypadku dzieci i młodzieży należy rozważyć te same działania opisane powyżej dla pacjentów dorosłych. Poniżej przedstawiono podsumowanie działań niepożądanych, które u dzieci i młodzieży (10-17 lat) obserwowano ze zwiększoną częstotliwością niż u pacjentów dorosłych lub które nie zostały zidentyfikowane w przypadku osób dorosłych.

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10000).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	zwiększone łaknienie
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	wzrost poziomu prolaktyn[1], zwiększone ciśnienie krwi[2]
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	objawy pozapiramidowe[3]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często:	drażliwość[4]

1. poziom prolaktyn (pacjenci >18 lat): >20 µg/l (>869,56 pmol/l) u chłopców; 26 µg/l (>1130,428 pmol/l) u dziewcząt w dowolnym czasie. U mniej niż 1% pacjentów występował wzrost poziomu prolaktyn >100 µg/l.
2. w oparciu o przesunięcia powyższych klinicznie znaczących wartości progowych (zaczerpnięte z kryteriów stosowanych przez Narodowy Instytut Zdrowia) lub wzrosty >20 mmHg dla skurczowego lub >10 mmHg dla rozkurczowego ciśnienia krwi w dowolnym momencie w czasie trwania 2 badań klinicznych (3-6 tygodni) kontrolowanych placebo przeprowadzonych wśród dzieci i młodzieży.
3. patrz punkt 5.1.
4. Uwaga: częstość występowania jest zgodna z obserwowaną u pacjentów dorosłych, ale drażliwość może być związana z innymi implikacjami klinicznymi występującymi u dzieci i młodzieży w porównaniu z pacjentami dorosłymi.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych raportowano o przypadku zgonu po ostrym przedawkowaniu kwetiapiny w dawce 13,6 grama, jak również po dopuszczeniu produktu do obrotu, po przyjęciu tak niskiej dawki jak 6 gramów samego produktu Seroquel. Jednakże, zgłoszono także przypadek przeżycia po ostrym przedawkowaniu 30 gramów kwetiapiny. Po dopuszczeniu produktu do obrotu bardzo rzadko raportowano o przedawkowaniu samej kwetiapiny, prowadzącym do zgonu, śpiączki lub wydłużenia odstępu QT.

U pacjentów z współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego istnieje większe ryzyko wystąpienia bardziej nasilonych objawów przedawkowania (patrz punkt 4.4).

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

Nie istnieje specyficzna odtrutka dla kwetiapiny. W przypadku ciężkiego zatrucia, należy rozważyć możliwość zażycia kilku leków. Zalecane jest podjęcie działań z zakresu intensywnej opieki medycznej, w tym uzyskanie i utrzymywanie drożności dróg oddechowych, zapewniając odpowiednie natlenienie i wentylację, monitorowanie i podtrzymywanie czynności układu sercowo-naczyniowego. Podczas gdy zapobieganie wchłanianiu w przypadku przedawkowania nie zostało przebadane, w ciężkich zatruciach wskazane może być płukanie żołądka przeprowadzone, w miarę możliwości, w ciągu godziny od przyjęcia produktu.. Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego.

Pacjent powinien pozostawać pod ścisłą opieką i kontrolą lekarską, aż do powrotu do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne; diazepiny, oksazepiny i tiazepiny
Kod ATC: N05A H04

Mechanizm działania
Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej aktywny metabolit obecny w osoczu ludzkim, norkwetiapina, oddziaływują z wieloma receptorami neuroprzekaźnikowymi. Kwetiapina i norkwetiapina wykazują powinowactwo do receptorów serotoninowych ($5HT_2$) i receptorów dopaminowych D_1 i D_2 w mózgu. Uważa się, że za przeciwpsychotyczne właściwości kliniczne i małą częstość pozapiramidowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem Seroquelu w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi odpowiada połączenie antagonizmu wobec receptorów $5HT_2$ i D_2 oraz bardziej wybiórcze działanie na receptory $5HT_2$ niż D_2. Dodatkowo norkwetiapina wykazuje duże powinowactwo do czynnika transportującego noradrenalinę (NET). Kwetiapina i norkwetiapina wykazują również duże powinowactwo do receptorów histaminowych i α_1-adrenergicznych oraz mniejsze powinowactwo do receptorów α_2-adrenergicznych i serotoninowych $5HT_1A$. Kwetiapina nie wykazuje znaczącego powinowactwa do receptorów muskarynowych ani benzodiazepinowych.

Działanie farmakodynamiczne
Kwetiapina wykazuje aktywność w testach aktywności przeciwpsychotycznej, takich jak test warunkowego unikania. Kwetiapina hamuje także działanie agonistów dopaminy, co można zbadać zarówno behawioralnie, jak i elektrofizjologicznie, oraz zwiększa stężenie metabolitów dopaminy, co jest neurochemicznym wskaźnikiem blokady receptorów D_2.

Z badań przedklinicznych przewidujących wystąpienie objawów pozapiramidowych wynika, że kwetiapina jest odmienna od standardowych leków przeciwpsychotycznych i ma właściwości atypowe. Podczas przewlekłego stosowania kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów dopaminowych D_2. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie kataleptyczne po dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D_2. Podczas przewlekłego stosowania, kwetiapina wykazuje wybiórcze działania na układ limbiczny, wywołując blokadę depolaryzacyjną szlaku mezolimbicznego, nie wpływając na zawierające dopaminę neurony układu nigrostriatalnego. Kwetiapina, po ostrym i przewlekłym podawaniu, w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u uwrażliwionych podawaniem haloperydolu małp z rodzaju *Cebus* (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia
Skuteczność produktu Seroquel XR w leczeniu schizofrenii została potwierdzona w 6-tygodniowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo u pacjentów ze schizofrenią spełniających kryteria DSM-IV oraz jednym kontrolowanym badaniu klinicznym u pacjentów ze stabilną schizofrenią, gdzie produkt Seroquel w postaci tabletki o natychmiastowym uwalnianiu zamieniono na Seroquel XR w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu.
W badaniu kontrolowanym placebo, pierwszorzędowym punktem końcowym badania była zmiana oceny w skali PANSS w momencie ukończenia badania w porównaniu do oceny w chwili włączenia do badania. Stosowanie produktu Seroquel XR w dawkach 400 mg/dobę, 600 mg/dobę i 800 mg/dobę skutkowało istotną statystycznie poprawą objawów psychotycznych w porównaniu z placebo. Działanie to było większe w przypadku stosowania dawek 600 mg i 800 mg w porównaniu z grupą otrzymującą 400 mg.
W 6-tygodniowym kontrolowanym badaniu klinicznym oceniającym zmianę produktu z tabletki o natychmiastowym uwalnianiu na tabletkę o przedłużonym uwalnianiu, pierwszorzędowym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, u których obserwowano brak skuteczności, np. którzy przerwali udział w badaniu z powodu braku skuteczności lub dla których całościowa ocena w skali PANSS zwiększyła się o 20% lub więcej od wizyty randomizacyjnej w porównaniu do którejkolwiek wizyty. U pacjentów, których stan ustabilizowano stosując produkt Seroquel w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach od 400 do 800 mg, skuteczność leczenia była utrzymana po zmianie na równorzędną dawkę dobową produktu Seroquel XR stosowaną raz na dobę.

W długotrwałym badaniu klinicznym ustabilizowanych pacjentów ze schizofrenią pozostających przez 16 tygodni na terapii podtrzymującej produktem Seroquel XR, produkt ten wykazał większą skuteczność w zapobieganiu nawrotom niż placebo. Szacowane ryzyko nawrotu po 6 miesiącach leczenia wynosiło 14,3% w grupie leczonej produktem Seroquel XR w porównaniu do 68,2% w

grupie otrzymującej placebo. Średnia dawka leku stosowana w badaniu wynosiła 669 mg. Podczas leczenia produktem Seroquel XR przez okres do 9 miesięcy (mediana 7 miesięcy) nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych. Szczególnie podczas długotrwałego stosowania produktu Seroquel XR nie wzrosła liczba zgłaszanych działań niepożądanych dotyczących zespołu pozapiramidowego i wzrostu masy ciała.

Choroba dwubiegunowa
W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano Seroquel w monoterapii w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, wykazał on większą skuteczność niż placebo w redukcji objawów maniakalnych w trzecim i dwunastym tygodniu leczenia. Znaczącą skuteczność produktu Seroquel XR w porównaniu z placebo wykazano w kolejnym trzytygodniowym badaniu. Seroquel XR podawany był w dawkach z zakresu od 400 do 800 mg/dobę, a średnia dawka wynosiła 600 mg/dobę. Dane dotyczące stosowania produktu Seroquel z walproinianem sodu lub litem w leczeniu ostrych, umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych przez 3 i 6 tygodni są ograniczone, jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez pacjentów. Dane z badań klinicznych wykazały, iż w 3. tygodniu występuje efekt addycyjny. Kolejne badanie kliniczne nie wykazało efektu addycyjnego w szóstym tygodniu leczenia.

W badaniu klinicznym, u pacjentów z epizodami depresji w chorobie dwubiegunowej I lub II typu, Seroquel XR w dawce 300 mg/dobę wykazał większą skuteczność niż placebo w redukcji wartości w skali MADRS.

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

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

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

W jednym długotrwałym badaniu (do 2 lat stosowania) oceniającym przeciwdziałanie nawrotom u pacjentów z epizodami maniakalnymi, depresyjnymi lub mieszanymi, kwetiapina wykazała większą skuteczność w porównaniu z placebo w wydłużaniu czasu do nawrotu zmiennego nastroju (maniakalnego, mieszanego lub depresyjnego) u pacjentów z chorobą dwubiegunową I typu. Zmiany nastrojów obserwowano u 91 pacjentów (22,5%) w grupie stosującej kwetiapinę, u 208 pacjentów (51,5%) w grupie placebo i u 95 (26,1%) w grupie leczonej litem. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na terapię kwetiapiną, porównując dalsze leczenie kwetiapiną do zmiany terapii z kwetiapiny na lit, nie wydaje się by tej zmianie terapii towarzyszyło wydłużenie czasu do nawrotu zmienionego nastroju.

Ciężkie epizody depresyjne w zaburzeniach depresyjnych (MDD)

Dwa krótkotrwałe (6-tygodniowe) badania obejmowały pacjentów, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź na przynajmniej jeden lek przeciwdepresyjny. Seroquel XR w dawkach 150 mg i 300 mg

na dobę, podawany jako leczenie wspomagające do stosowanej terapii przeciwdepresyjnej (amitryptylina, bupropion, cytalopram, duloksetyna, escytalopram, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina lub wenlafaksyna) wykazał przewagę nad monoterapią lekiem przeciwdepresyjnym w łagodzeniu objawów depresyjnych, ocenioną przez poprawę ogólnych wyników w skali MADRS (średnia zmiana LS vs. Placebo: 2-3,3 punktu).

Nie oceniono długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. Długoterminowa skuteczność oraz bezpieczeństwo monoterapii zostały ustalone u pacjentów dorosłych.

Opisane poniżej badania prowadzono przy użyciu produktu Seroquel XR w monoterapii, jednak należy podkreślić, że Seroquel XR jest wskazany wyłącznie do stosowania w leczeniu skojarzonym.

W trzech z czterech krótkoterminowych (do 8 tygodni) badań dotyczących stosowania kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, Seroquel XR stosowany w dawkach 50 mg, 150 mg i 300 mg na dobę wykazał lepszą skuteczność niż placebo w łagodzeniu objawów depresyjnych, ocenioną przez redukcje punktacji ogólnej w skali MADRS (średnia zmiana LS *vs*. placebo 2-4 punktów).

W badaniach dotyczących zapobiegania nawrotom w monoterapii pacjenci z epizodami depresyjnymi ustabilizowani w fazie terapii otwartej produktem Seroquel XR przez przynajmniej 12 tygodni, zostali losowo przydzieleni do grupy stosującej Seroquel XR raz dziennie lub grupy placebo przez okres do 52 tygodni. Średnia dawka produktu Seroquel XR podczas fazy randomizowanej wynosiła 177 mg/dobę. Częstość nawrotów wynosiła 14,2% w grupie stosującej Seroquel XR oraz 34,4% w grupie placebo.

W krótkotrwałym (9 tygodni) badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów w podeszłym wieku (66 – 89 lat) bez choroby otępiennej, ale z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, Seroquel XR dawkowany elastycznie w zakresie od 50 mg do 300 mg na dobę wykazał większą skuteczność niż placebo w ograniczaniu objawów depresyjnych, co wykazano przez poprawę ogólnych wyników w skali MADRS (średnia zmiana LS vs. placebo – 7,54). W tym badaniu pacjenci przydzieleni losowo do grupy aktywnego leczenia otrzymywali Seroquel XR w dawkach 50 mg/dobę w dniach 1.-3.; dawka mogła być zwiększona do 100 mg/dobę w dniu 4. oraz do 150 mg/dobę w dniu 8. Następnie dawka mogła być zwiększana i do 300 mg/dobę, zależnie od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta. Średnia dawka dobowa produktu Seroquel XR wynosiła 160 mg. Tolerancja produktu Seroquel XR stosowanego raz dziennie u pacjentów w podeszłym wieku, z pominięciem objawów pozapiramidowych (patrz punkt 4.8 i „Bezpieczeństwo kliniczne”), była porównywalna do tej obserwowanej u osób dorosłych (18-65 lat). Odsetek pacjentów randomizowanych powyżej 75 roku życia wynosił 19%.

Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych była podobna do tej w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% w przypadku kwetiapiny i 8,0% w przypadku placebo; epizody manii w chorobie dwubiegunowej: 11,2% w przypadku kwetiapiny i 11,4% w przypadku placebo). W krótkotrwałych badaniach kontrolowanych z grupą placebo przeprowadzanych wśród pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi i epizodów depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej większy odsetek objawów pozapiramidowych był obserwowany u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo wśród pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do 3,8% w grupie z placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących monoterapii w ciężkich zaburzeniach depresyjnych, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% przy stosowaniu produktu Seroquel XR i 3,2% w przypadku placebo. W krótkotrwałym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo dotyczącym monoterapii u pacjentów podeszłym wieku z

ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej produkt Seroquel XR i 2,3% w grupie z placebo. W przypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej, jak i ciężkich zaburzeń depresyjnych, częstość pojedynczych działań niepożądanych (np. akatyzji, zaburzeń pozapiramidowych, drżeń, dyskinezji, dystonii, niepokoju, mimowolnych skurczów mięśni, nadaktywności psychoruchowej i sztywności mięśni) nie przekroczyła 4% w żadnej z badanych grup.

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

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

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych wśród pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych, częstość działań niepożądanych mózgowo-naczyniowych na 100 pacjento-lat nie była większa w grupie stosującej kwetiapinę niż w grupie placebo.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofili $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l, częstość występowania przynajmniej raz liczby neutrofilów $< 1{,}5 \times 10^9$/l wynosiła 1,72% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę w porównaniu do 0,73% u pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z kontrolą innego leku, u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilówi $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l) częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby neutrofilów $< 0{,}5 \times 10^9$/l wynosiła 0,21% u pacjentów leczonych kwetiapiną i 0% u pacjentów otrzymujących placebo, natomiast częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby neutrofilów między ≥0,5 a $< 1{,}0 \times 10^9$/l wynosiła 0,75% u pacjentów leczonych kwetiapiną i 0,11% u pacjentów otrzymujących placebo.

Zaćma/zmętnienie soczewki
W badaniu klinicznym oceniającym możliwości tworzenia się zaćmy u pacjentów stosujących długoterminowo Seroquel *vs* rysperydon w leczeniu schizofrenii lub cyklofrenii, Seroquel stosowany w dawkach 200–800 mg na dobę nie spowodował w okresie 2 lat zwiększenia stopnia zmętnienia soczewki w Systemie Klasyfikacji Zmętnień Soczewki LOCSII (ang. Lens Opacities Classification System II) (zaćma: jądrowa, korowa, podtorebkowa tylna standard dla LOCS II) w porównaniu z rysperydonem stosowanym w dawkach od 2 do 8 mg na dobę przez przynajmniej 21 miesięcy (patrz punkt 5.3).

Dzieci i młodzież (10-17 lat)
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Seroquel w leczeniu zaburzeń maniakalnych badane były w 3-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo (n=284 pacjentów z USA, w wieku 10-17 lat). Około 45% populacji pacjentów miało dodatkowo zdiagnozowane ADHD. Ponadto, przeprowadzono 6-tygoniowe badanie kontrolowane placebo dotyczące leczenia schizofrenii (n=222 pacjentów, w wieku 13-17 lat). W obydwu badaniach wykluczono pacjentów ze znanym brakiem odpowiedzi na stosowanie produktu Seroquel. Stosowanie produktu Seroquel rozpoczęto od 50 mg/dobę i 2. dnia zwiększono do 100 mg/dobę; następnie dawka była zwiększana do dawki docelowej

(zaburzenia maniakalne – 400-60 mg/dobę; schizofrenia – 400-800 mg/dobę) o 100 mg dziennie podawanych 2 lub3 razy na dobę.

W badaniach dotyczących zaburzeń maniakalnych, różnica w średniej zmianie LS w odniesieniu do wartości wyjściowej w skali YMRS (substancja czynna minus placebo) wynosiła -5.31 dla produktu Seroquel w dawce 400 mg/dobę i -6.56 dla produktu Seroquel w dawce 600 mg/dobę. Odsetek odpowiedzi (poprawa według skali YMRS ≥50%) wynosił 64% w grupie stosującej Seroquel w dawce 400 mg/dobę, 58% w grupie stosującej Seroquel w dawce 600 mg/dobę i 37% w grupie kontrolowanej placebo.

W badaniach dotyczących schizofrenii, różnica w średniej zmianie LS w odniesieniu do wartości wyjściowej w skali PANSS (substancja czynna minus placebo) wynosiła -8.16 dla produktu Seroquel w dawce 400 mg/dobę i -9.29 dla produktu Seroquel w dawce 800 mg/dobę. Ani niskie (400 mg/dobę) ani wysokie (800 mg/dobę) dawki kwetiapiny nie wykazały lepszej skuteczności niż placebo pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź, zdefiniowanych przez ≥30% redukcję w odniesieniu do wartości wyjściowych w skali PANSS. Zarówno w zaburzeniach maniakalnych jak i schizofrenii stosowanie wyższych dawek skutkowało liczbowo mniejszym odsetkiem odpowiedzi.

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

26-tygodniowe, otwarte, przedłużone fazy badań klinicznych dotyczących zaostrzeń (n=380 pacjentów), w których produkt Seroquel podawany był w zmiennych dawkach w zakresie od 400 do 800 mg/dobę, dostarczyły dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania. U dzieci i młodzieży obserwowano wysokie ciśnienie tętnicze oraz zwiększony apetyt, częściej niż u pacjentów dorosłych donoszono też o objawach pozapiramidowe i wzroście stężenia prolaktyn (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Objawy pozapiramidowe
W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących stosowania produktu Seroquel w monoterapii u młodych pacjentów (13-17 lat) ze schizofrenią, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 12,9% w grupie stosującej kwetiapinę i 5,3% w grupie z placebo, jednakże występowanie pojedynczych działań niepożądanych (np. akatyzja, drżenia, zaburzenia pozapiramidowe, hipokinezja, niepokój, nadaktywność psychomotoryczna, sztywność mięśni, dyskinezja) nie przekroczyła 4,1% w żadnej z badanych grup.
W krótkotrwałym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo dotyczącym stosowania produktu Seroquel w monoterapii u dzieci i młodzieży (10-17 lat) z epizodami maniakalnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 3,6% w przypadku kwetiapiny i 1,1% w przypadku placebo. W długotrwałych otwartych badaniach dotyczących stosowania produktu Seroquel w schizofrenii i w epizodach maniakalnych w przebiegu choroby dwubiegunowej, skumulowana częstość wymagających leczenia objawów pozapiramidowych wynosiła 10%.

Zwiększenie masy ciała
W krótkotrwałych badaniach klinicznych dotyczących stosowania produktu Seroquel u pacjentów pediatrycznych (10-17 lat), u 17% pacjentów stosujących kwetiapinę i 2,5% pacjentów przyjmujących placebo wystąpił ≥7% wzrost masy ciała. Skorygowany o wartości związane z normalnym rozwojem w dłuższym okresie czasu, wzrost standardowego odchylenia o minimum 0,5 w odniesieniu do wartości wyjściowych według skali BMI był używany jako miara zmian klinicznie istotnych; 18,3% pacjentów stosujących kwetiapinę przez co najmniej 26 tygodni spełniło powyższe kryteria.

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego
W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących stosowania produktu Seroquel u pacjentów pediatrycznych ze schizofrenią, częstość zdarzeń związanych z próbami samobójczymi wynosiła 1,4% (2/147) w grupie stosującej kwetiapinę i 1,3% (1/75) w grupie placebo. W krótkotrwałych badaniach kontrolowanych placebo dotyczących stosowania produktu Seroquel u pacjentów pediatrycznych z epizodami maniakalnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej odsetek

zdarzeń związanych z próbami samobójczymi wynosiła 1,0% (2/193) w przypadku kwetiapiny i 0% (0/90) w przypadku placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa i proporcjonalna do dawek aż do dawki 800 mg podawanej raz na dobę. Powierzchnia pola pod krzywą AUC dla produktu Seroquel XR podawanego raz na dobę i takiej samej dawki dobowej kwetiapiny fumaranu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu (Seroquel w postaci tabletki o natychmiastowym uwalnianiu) podawanej dwa razy na dobę jest porównywalna, ale maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest o 13% mniejsze w stanie stacjonarnym. Porównując Seroquel XR i Seroquel o natychmiastowym uwalnianiu, pole pod krzywą AUC norkwetiapiny jest mniejsze o 18% w przypadku produktu Seroquel XR.
W badaniu oceniającym wpływ pokarmu na biodostępność kwetiapiny stwierdzono, że pokarm bogaty w tłuszcze powodował znaczące statystycznie zwiększenie C_{max} i AUC produktu Seroquel XR o odpowiednio 50% i 20%. Nie można wykluczyć, że wpływ posiłków wysokotłuszczowych na preparat może być większy. Porównując, lekki posiłek nie wywierał znaczącego wpływu na C_{max} lub AUC kwetiapiny. Zaleca się, aby Seroquel XR przyjmowany był raz na dobę bez pokarmu.

Dystrybucja
Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

Metabolizm
Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny, związki macierzyste w postaci niezmienionej wydalane są z moczem i kałem w mniej niż 5%.
Badania *in vitro* wykazały, że głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest izoenzym CYP 3A4. Norkwetiapina jest formowana i eliminowana głównie przez izoenzym CYP 3A4.

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

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

Specjalne grupy pacjentów

Płeć
Farmakokinetyka kwetiapiny nie wykazuje różnic u mężczyzn i kobiet.

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m^2), jednak poszczególne wartości klirensu mieściły się w zakresie właściwym dla pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

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

Dzieci i młodzież (10-17 lat)
Dane farmakokinetyczne zostały zebrane u 9 dzieci w wieku od 10 do 12 lat oraz u 12 młodych osób, które poddane były stabilnej terapii 400 mg kwetiapiny (Seroquel) stosowanymi dwa razy dziennie. W stanie stacjonarnym, unormowane zależnie od dawki stężenie w osoczu związku macierzystego, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (10-17 lat) było zbliżone do obserwowanego u pacjentów dorosłych, jednakże C_{max} u dzieci obserwowany był na poziomie wyższego końca zakresu obserwowanego u dorosłych. AUC i C_{max} aktywnego metabolitu, norkwetiapiny, były wyższe i wynosiły odpowiednio około 62% i 49% u dzieci (10-12 lat) i odpowiednio około 28% i 14% u młodzieży (13-17 lat), w porównaniu z dorosłymi.
Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu Seroquel XR u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro* badaniach dotyczących genotoksyczności nie obserwowano działania genotoksycznego. U zwierząt laboratoryjnych przy poziomie ekspozycji mającym znaczenie kliniczne obserwowano poniższe zaburzenia, które dotychczas nie zostały potwierdzone w długotrwałych badaniach:
U szczurów obserwowano zmianę pigmentacji tarczycy; u małp *Cynomolgus* hipertrofię komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego, zmniejszenie stężenia T_3, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby białych i czerwonych krwinek; u psów zmętnienie rogówki i zaćmę (patrz też punkt 5.1).
Biorąc powyższe dane pod uwagę, korzyści ze stosowania kwetiapiny muszą być zrównoważone z ryzykiem związanym ze stosowaniem leku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu cytrynian
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Hypromeloza

Otoczka tabletki:
Hypromeloza
Makrogol
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PCTFE i PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Tabletki 400 mg, jedno opakowanie zawiera:
10 tabletek – 1 blister w tekturowym pudełku
30 tabletek – 3 blistry po 10 tabletek w tekturowym pudełku
50 tabletek –10 blistrów po 5 tabletek w tekturowym pudełku
50 tabletek – 5 blistrów po 10 tabletek w tekturowym pudełku
60 tabletek – 6 blistrów po 10 tabletek w tekturowym pudełku
100 tabletek – 10 blistrów po 10 tabletek w tekturowym pudełku
100 tabletek – 100 blistrów po 1 tabletce w tekturowym pudełku

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca UK Ltd.
15 Stanhope Gate
Londyn W1K 1LN
Wielka Brytania

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

14641

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

21.05.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO