

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symquel, 25 mg, tabletki powlekane
Symquel, 100 mg, tabletki powlekane
Symquel, 200 mg, tabletki powlekane
Symquel, opakowanie przeznaczone do rozpoczęcia leczenia (zestaw startowy)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Symquel, 25 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletka powlekana zawiera kwetiapiny fumaran, co odpowiada 25 mg kwetiapiny.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Jedna tabletka zawiera 1 mg laktozy jednowodnej.

Symquel, 100 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletka powlekana zawiera kwetiapiny fumaran, co odpowiada 100 mg kwetiapiny.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Jedna tabletka zawiera 4 mg laktozy jednowodnej.

Symquel, 200 mg, tabletki powlekane:
Każda tabletka powlekana zawiera kwetiapiny fumaran, co odpowiada 200 mg kwetiapiny.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Jedna tabletka zawiera 8 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Symquel, 25 mg, tabletki powlekane:
Tabletki powlekane koloru brzoskwiniowego, okrągłe, dwuwypukłe.

Symquel, 100 mg, tabletki powlekane:
Tabletki powlekane koloru żółtego, okrągłe, dwuwypukłe, z linią podziału na jednej stronie*.

Symquel, 200 mg, tabletki powlekane:
Tabletki powlekane koloru białego, okrągłe, dwuwypukłe.

*Tabletkę można podzielić na równe dawki.

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

Dla każdego wskazania istnieją różne schematy dawkowania. Należy zatem zapewnić, że pacjenci otrzymują jasne informacje na temat odpowiedniej dawki dostosowanej do ich stanu.

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 i przeciwdepresyjnych, produkt leczniczy Symquel należy stosować z zachowaniem ostrożności u osób w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie podawania.

Może być konieczne wolniejsze zwiększanie dawki i podawanie mniejszej dawki dobowej niż u młodszych pacjentów, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta. Średni klirens kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku był mniejszy o 30% do 50% w porównaniu do wartości u młodszych pacjentów.

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.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Symquel, szczególnie w początkowym okresie podawania.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg kwetiapiny na dobę.

Dawkę kwetiapiny można zwiększać o 25–50 mg/dobę aż do osiągnięcia dawki skutecznej, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

Jako że kwetiapina ma kilka wskazań, profil bezpieczeństwa należy uwzględnić w odniesieniu do diagnozy pacjenta i dawki, jaka jest podawana.

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 dotyczące kwetiapiny wykazały, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa określonego dla populacji dorosłych (patrz punkt 4.8) niektóre zdarzenia niepożądane występują częściej u dzieci i młodzieży niż w populacji osób dorosłych (zwiększony apetyt, wzrost stężenia prolaktyny i pozapiramidowe zaburzenia ruchowe). Zidentyfikowano także jedno działanie niepożądane 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. Extrapyramidal 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 krótkoterminowych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów z ciężką depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych, dorosłych pacjentów (młodszych niż 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. Inne zaburzenia psychiczne, przy których leczenie kwetiapiną jest zalecane, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współwystępować z ciężkimi epizodami depresyjnymi. Takie same środki ostrożności jak podczas leczenia pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi należy zachować podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi.

Pacjenci z przypadkami zachowań samobójczymi w wywiadzie lub wykazujący znaczny stopień myśli samobójczych, przed rozpoczęciem leczenia narażeni są na większe ryzyko wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i powinni być uważnie obserwowani podczas leczenia.

Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi u dorosłych

pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych w porównaniu z placebo u pacjentów poniżej 25 lat.

Ścisłej obserwacji pacjentów, w szczególności tych z grupy wysokiego ryzyka, powinna towarzyszyć farmakoterapia, zwłaszcza w początkowej fazie terapii i w przypadku zmiany dawkowania. Pacjentów (i ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu i zasięgnąć porady lekarza, jeśli takie objawy mają miejsce.

Senność i zawroty głowy

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.

Kwetiapina może indukować niedociśnienie ortostatyczne i powiązane z tym zawroty głowy (patrz punkt 4.8) które, jak senność, występują zwłaszcza w początkowym okresie zwiększania dawki. Może to zwiększać ryzyko wystąpienia przypadkowego zranienia (upadku), zwłaszcza wśród osób starszych. Dlatego należy zalecić pacjentom zachowanie ostrożności, dopóki nie poznają możliwych działań leku.

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, i dlatego jeśli tak się stanie, należy rozważyć podawanie mniejszej dawki lub wolniejsze jej zwiększanie. Wolniejszy schemat nasycania można również rozważyć 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. Brak danych na temat częstości występowania napadów padaczkowych u pacjentów z padaczką w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność w leczeniu pacjentów z napadami padaczkowymi w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Objawy pozapiramidowe

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).

Stosowanie kwetiapiny było związane z występowaniem akatyzi, charakteryzującej się uczuciem niepokoju subiektywnie odczuwanego jako nieprzyjemny lub przygnębiający oraz koniecznością poruszania się, często połączoną z niemożnością spokojnego usiedzenia lub ustania w miejscu. W większości przypadków występuje ona w pierwszych tygodniach leczenia. U pacjentów, u których występują takie objawy zwiększenie dawki może być szkodliwe.

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 przeciwpyschotycznymi, 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, znacząco obniża stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną.

U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe, leczenie kwetiapiną można rozpocząć tylko wtedy, gdy w opinii lekarza korzyści z leczenia kwetiapiną przewyższają ryzyko wynikające z przerwania terapii lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne, aby każdą zmianę dotyczącą leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywać stopniowo i, jeśli jest to konieczne, zastąpić go lekiem nie indukującym enzymów wątrobowych (np. walproinianem sodu).

Masa ciała

Obserwowano wzrost masy ciała u pacjentów leczonych kwetiapiną; powinien on być monitorowany, a w razie wystąpienia należy postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną, stosownie do wytycznych zastosowania leków przeciwpyschotycznych (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 przeciwpyschotycznych. Pacjenci leczeni lekami przeciwpyschotycznymi 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, u pacjentów (w tym tych z

prawidłowymi wartościami wyjściowymi) może dojść do zaburzeń profilu metabolicznego; w takim wypadku należy postępować zgodnie z przyjętą praktyką kliniczną (patrz punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QT

W badaniach klinicznych oraz podczas stosowania zgodnie z ChPL nie wykazano utrzymującego się wydłużenia całkowitego odstępu QT związanego ze stosowaniem kwetiapiny. Po wprowadzeniu do obrotu, wydłużenie odstępu QT obserwowano po zastosowaniu kwetiapiny w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) oraz w przypadku przedawkowania (patrz punkt 4.9).

Podobnie jednak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, gdy kwetiapina jest stosowana u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy również zachować ostrożność, gdy kwetiapina jest stosowana jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT lub w skojarzeniu z lekami neuroleptycznymi, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia sercowego, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

Odstawienie leku

Po nagłym zaprzestaniu podawania 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 psychozy związanej 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). 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.

Zapalenie trzustki

Zapalenie trzustki obserwowano w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku na rynek. Wśród doniesień po wprowadzeniu produktu do obrotu, choć nie wszystkie przypadki związane były z obecnością czynników ryzyka, u wielu pacjentów występowały czynniki, które znane są z powiązań z zapaleniem trzustki, takie jak zwiększony poziom trójglicerydów (patrz punkt 4.4), kamienie żółciowe oraz spożywanie alkoholu.

Informacje dodatkowe

Dane dotyczące kwetiapiny, stosowanej w skojarzeniu z walproinianem sodu lub litem u pacjentów z ostrymi epizodami maniakalnymi o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, są ograniczone; jednak leczenie skojarzone było dobrze tolerowane (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dane wykazały 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 produktami leczniczymi 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 ośmiokrotne zwiększenie AUC kwetiapiny. Ze względu na to, jednoczesne stosowanie kwetiapiny z inhibitorami CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się również spożywania soku grejpfrutowego w trakcie leczenia kwetiapiną.

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, co może mieć wpływ na skuteczność terapii kwetiapiną.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z fenytoiną (inny lek indukujący enzymy mikrosomalne) spowodowało znacząco zwiększony klirens kwetiapiny o około 450%.

U pacjentów otrzymujących lek indukujący enzymy wątrobowe tylko wtedy można wprowadzić leczenie kwetiapiną, gdy lekarz uzna, że korzyści z zastosowania kwetiapiny przewyższają ryzyko odstawienia leku indukującego enzymy wątrobowe. Ważne, aby każda zmiana dotycząca leku indukującego enzymy następowała stopniowo i, jeśli to potrzebne, zastąpić go lekiem nie indukującym enzymów wątrobowych (np. walproinianem sodu) (patrz również punkt 4.4).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmienia się znacząco podczas jednoczesnego podawania leków przeciwdepresyjnych – imipraminy (znanego inhibitora CYP2D6) lub fluoksetyny (znanego inhibitora CYP3A4 i CYP2D6).

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmienia się znacząco podczas jednoczesnego podawania leków przeciwpyschotycznych – rysperydonu lub haloperydolu. Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i tiorydazyny powodowało 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 istotnym zmianom w przypadku jednoczesnego stosowania obu leków. Retrospektywne badanie w grupie dzieci i młodzieży, którzy otrzymywali walproinian, kwetiapinę lub oba leki, wykazało większą częstość leukopenii i neutropenii w grupie stosującej leczenie skojarzone w porównaniu do grup otrzymujących monoterapię.

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji z lekami zazwyczaj stosowanymi w leczeniu chorób układu krążenia.

Istnieją doniesienia o fałszywie dodatnich wynikach testów immunologicznych dla enzymu metadon i trójpierścieniowych leków przeciwddepresyjnych u pacjentów, którzy zażywali kwetiapinę. Zalecane jest potwierdzenie wątpliwych wyników badań immunologicznych, stosując odpowiednią technikę chromatografii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ustalono jeszcze bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kwetiapiny u kobiet w ciąży. Jak dotąd w badaniach na zwierzętach nie wykazano szkodliwego działania, jednak nie badano możliwego wpływu na oczy płodu. Dlatego też produkt leczniczy Symquel można stosować w czasie ciąży tylko wówczas, gdy spodziewane korzyści przewyższają ryzyko.

Gdy w czasie ciąży była stosowana kwetiapina, u noworodków obserwowano objawy odstawienne.

Opublikowano doniesienia o wydzielaniu kwetiapiny do mleka ludzkiego, jednak dane ilościowe były niejednoznaczne. Dlatego kobietom karmiącym piersią należy doradzić, aby unikały karmienia piersią w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Symquel.

U noworodków narażonych w trzecim tryestrze ciąży na działanie leków przeciw psychotycznych (w tym Symquel) mogą wystąpić działania niepożądane o różnej ciężkości i czasie pojawienia się, w tym zespół pozapiramidowy i/ lub zespół odstawienia. Opisywano pobudzenie, nadciśnienie, niedociśnienie, drżenie, senność, zaburzenia oddychania lub jedzenia. Dlatego noworodek powinien być uważnie obserwowany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na wpływ głównie na ośrodkowy układ nerwowy, kwetiapina może zakłócać czynności wymagające czujności. Dlatego pacjentom należy doradzić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali urządzeń mechanicznych, dopóki nie zostanie poznana indywidualna wrażliwość na lek.

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 przeciwpyschotycznych, 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 ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
<i>Bardzo często:</i> <i>Często:</i> <i>Niezbyt często:</i> <i>Rzadko:</i> <i>Nieznana:</i>	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny ²³ Leukopenia ^{1,29} , zmniejszenie liczby neutrofili, wzrost liczby eozynofili ²⁸ Trombocytopenia, anemia, zmniejszenie liczby płytek krwi ¹⁴ Agranulocytoza ²⁷ Neutropenia ¹
Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Niezbyt często:</i> <i>Bardzo rzadko:</i>	Nadwrażliwość (włączając alergiczne reakcje skóry) Reakcje anafilaktyczne ⁶
Zaburzenia endokrynologiczne	
<i>Często:</i> <i>Niezbyt często:</i> <i>Bardzo rzadko:</i>	Hiperprolaktynemia ¹⁶ , zmniejszenie całkowitego stężenia T ₄ ²⁵ , zmniejszenie wolnej T ₄ ²⁵ , zmniejszenie całkowitego stężenia T ₃ ²⁵ , zwiększenie stężenia TSH ²⁵ , Zmniejszenie wolnej T ₃ ²⁵ , niedoczynność tarczycy ²² Nieadekwatna sekrecja hormonu antydiuretycznego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
<i>Bardzo często:</i> <i>Często:</i> <i>Niezbyt często:</i> <i>Rzadko:</i>	Zwiększenie stężenia trójglicerydów ^{11, 31} w surowicy, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie cholesterolu LDL) ^{12, 31} , zmniejszenie stężenia cholesterolu ^{18,31} , HDL przyrost masy ciała ^{9,31} Zwiększenie apetytu, wzrost stężenia glukozy we krwi do poziomu hyperglikemii ^{7,31} Hiponatremia ²⁰ Cukrzyca ^{1,5,6} Zespół metaboliczny ³⁰
Zaburzenia psychiczne:	
<i>Często:</i> <i>Rzadko:</i>	Niezwykłe sny i koszmary nocne Myśli i zachowania samobójcze ²¹ Somnambulizm i reakcje powiązane takie jak mówienie przez sen, zaburzenia odżywiania związane ze snem.
Zaburzenia układu nerwowego	
<i>Bardzo często:</i> <i>Często:</i> <i>Niezbyt często:</i>	Zawroty głowy ^{4,17} , senność ^{2,17} , ból głowy Omdlenia ^{4,17} , pozapiramidowe zaburzenia ruchowe ^{1,22} , dyzartria Napady drgawkowe ¹ , zespół niespokojnych nóg, dyskinezy późne ^{1,6}

Zaburzenia serca	
Często:	Tachykardia ⁴ , 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, palpacje ²⁴
Niezbyt często:	Wydłużenie odstępu QT ^{1,13,19}
Niezbyt często:	Bradykardia ^{xx} przypadki wydłużenia odstępu QT ^{1,13, 19}
Zaburzenia oka	
Często:	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Niedociśnienie ortostatyczne ^{4,17}
Rzadko:	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Zapalenie błony śluzowej nosa, duszności ²⁴
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Suchość błony śluzowej w jamie ustnej
Często:	Zaparcia, niestrawność, wymioty ²⁶
Niezbyt często:	Dysfagia ⁸
Rzadko:	Zapalenie trzustki ¹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej (ALT, AST) ³ , Zwiększenie aktywności gamma-GT levels ³
Rzadko:	Żółtaczka ⁶ , Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko:	Obrzęk naczynioruchowy ⁶ , zespół Stevensa-Johnsona ⁶
Nieznana:	Toksyczna martwica naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo rzadko:	Rozpad mięśni prążkowanych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często:	Zaburzenia seksualne
Rzadko:	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia menstruacyjne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Objawy odstawienia (po zaprzestaniu leczenia) ^{1, 10}
Często:	Niewielkie osłabienie, obrzęki obwodowe, rozdrażnienie, gorączka
Rzadko:	Złośliwy zespół neuroleptyczny ¹ , hipotermia
Badania diagnostyczne	
Rzadko:	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej ¹⁵
Ciąża, połóg, stan okołoporodowy	
Częstość nieznana:	Zespół odstawienia u noworodka ³²

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 (od normalnego do >3 x ULN w dowolnym czasie) 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 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.
21. Przypadki myśli i zachowań samobójczych zgłaszane były podczas terapii kwetiapiną XR lub wkrótce po zakończeniu leczenia (patrz punkty 4.4 i 5.1).
22. Patrz punkt 5.1.
23. Zmniejszenie stężenia hemoglobiny do ≤ 13 g / dl (8,07 mmol/l) mężczyźni, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) kobiety na co najmniej jeden raz wystąpił u 11% pacjentów leczonych kwetiapiną, we wszystkich badaniach, łącznie z badaniami dodatkowym prowadzonymi metodą otwartą.. Dla tych pacjentów, średnie zmniejszenie maksymalnego stężenia hemoglobiny wynosiło -1,50 g/dl.
24. Sprawozdania te często występowały w przypadku wystąpienia tachykardii, zawrotów głowy, niedociśnienia ortostatycznego, i/lub z chorobami serca/układu oddechowego.
25. Na podstawie zmian z prawidłowych do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym momencie powyżściowym we wszystkich badaniach. Zmiany w całości T4, wolne T4, T3 całości i T3 są zdefiniowane jako $<0,8 \times$ dolnej granicy normy (pmol/l) i zmiany w TSH jest > 5 mIU/l w dowolnym momencie.
26. Opierając się na zwiększonej częstości wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).
27. Zmiana w ilości neutrofilów z $\geq 1,5 \times 10^9$ /l na początku badania do $<0,5 \times 10^9$ /l w dowolnym momencie w trakcie leczenia.
28. Na podstawie zmian z prawidłowych do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym momencie powyżściowym we wszystkich badaniach. Zmiany w ilości eozynofiliów są zdefiniowane jako $> 1 \times 10^9$ komórek/l w dowolnym momencie.
29. Na podstawie zmian z prawidłowych na początku badania do potencjalnie istotnych klinicznie wartości w dowolnym momencie powyżściowym we wszystkich badaniach. Zmiany WBC zdefiniowano jako $\leq 3 \times 10^9$ komórek/l w dowolnym momencie w trakcie leczenia.
30. Na podstawie raportów dotyczących działań niepożądanych zespołu metabolicznego ze wszystkich badań klinicznych z kwetiapiną.
31. U niektórych pacjentów zaobserwowano w badaniach klinicznych pogorszenie więcej niż jednego z czynników metabolicznych masy ciała, stężenia glukozy i lipidów (patrz punkt 4.4).
32. Patrz punkt 4.6

XX. Może wystąpić wraz z rozpoczęciem leczenia lub niedługo potem. Towarzyszy mu niedociśnienie i (lub) omdlenia. Częstość występowania na podstawie raportów dotyczących działań niepożądanych bradykardii i powiązanych działań niepożądanych we wszystkich badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny.

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. akatyzji, 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.

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 ($< 1/10\ 000$).	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
<i>Bardzo często:</i>	Zwiększony apetyt
<i>Badania diagnostyczne</i>	
<i>Bardzo często:</i>	Wzrost stężenia prolaktyny ¹ , wzrost ciśnienia tętniczego ²
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
<i>Bardzo często:</i>	Pozapiramidowe zaburzenia ruchowe ³
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
<i>Często:</i>	Rozdrażnienie ⁴

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: częstość spójna jest z częstością 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

Na ogół zgłaszane objawy przedmiotowe i podmiotowe wynikały z nasilenia znanych działań farmakologicznych substancji czynnej, tj. senności i uspokojenia polekowego, tachykardii i niedociśnienia.

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 lub śpiączką. Ponadto w przypadku przedawkowania kwetiapiny zostały zgłoszone następujące zdarzenia: wydłużenie odstępu QT, drgawki, stan padaczkowy, rabdomiolizy, depresja oddechowa, zatrzymanie moczu, dezorientacja, delirium i / lub pobudzenie.

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

Postępowanie po przedawkowaniu

Po przedawkowaniu kwetiapiny, oporna na leczenie hypotensja powinna być leczona takimi środkami, jak dożylnie płyny i / lub środki sympatykomimetyczne. Należy unikać adrenaliny i dopaminy, ponieważ beta-stymulacja może nasilić niedociśnienie w przypadku spowodowania przez kwetiapinę blokady alfa.

Nie ma swoistego antidotum dla kwetiapiny. W razie ciężkich objawów, 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 nie przeprowadzono badań dotyczących zapobiegania wchłaniania po przedawkowaniu, w ciężkich przypadkach zatrucia można zalecić płukanie żołądka i, jeżeli jest taka możliwość, należy je przeprowadzić w ciągu godziny od przyjęcia leku. Należy rozważyć podanie węgla aktywnego.

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 serotonergicznych (5HT₂) oraz do receptorów dopaminergicznych 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 histaminergicznych i α -1-adrenergicznych, ale mniejsze do receptorów alfa-2-adrenergicznych oraz minimalne powinowactwo do muskarynowych receptorów

cholinergicznych i receptorów benzodiazepinowych. Kwetiapina wykazuje aktywność w testach oceny potencjalnego działania przeciwpachotycznego, 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 przeciwpachotycznych. Długotrwałe stosowanie kwetiapiny nie prowadzi do nadwrażliwości receptora D₂. Kwetiapina ma jedynie słabe działanie kateptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor D₂. Po długotrwałym stosowaniu kwetiapina wykazuje wybiórcze hamowanie układu limbicznego, ponieważ powoduje depolaryzację blokady w neuronach mezoimbicznych, ale nie w neuronach układu nigrostriatalnego zawierających dopaminę. Doraźne lub długotrwałe podawanie kwetiapiny w minimalnym stopniu wywołuje dystonię u małp kapucynek wrażliwych lub niewrażliwych 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 ma również niewielką możliwość wywoływania dyskinez późnych (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

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 potrzeby dodatkowego stosowania leków przeciwpachotycznych. 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 potrzeby dodatkowego stosowania leków przeciwpachotycznych. 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 potrzeby dodatkowego stosowania leków przeciwpachotycznych. Brak tendencji do wywoływania objawów pozapiramidowych jest uważany za cechę charakterystyczną atypowych leków przeciwpachotycznych.

W przeciwieństwie do wielu innych leków przeciwpachotycznych, kwetiapina nie powoduje trwałego zwiększenia stężenia prolaktyny, co również jest uważane za cechę charakterystyczną atypowych leków przeciwpachotycznych. 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 pozytronowej 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.

Wpływ na hormony tarczycy

Z leczeniem kwetiapiną wiązało się z zależnym od dawki obniżeniem stężenia hormonów tarczycy. W krótkoterminowych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo częstość zmian stężenia hormonów tarczycy o potencjalnym znaczeniu klinicznym była następująca: całkowita T4: 3,4% dla kwetiapiny względem 0,6% dla placebo; wolna T4: 0,7% dla kwetiapiny względem 0,1% dla placebo; całkowita T3: 0,54% dla kwetiapiny względem 0,0% dla placebo i wolna T3: 0,2% dla kwetiapiny względem 0,0% dla placebo. Częstość występowania zmian stężenia TSH wynosiła 3,2% dla kwetiapiny względem 2,7% dla placebo. W krótkoterminowych badaniach kontrolowanych placebo z zastosowaniem monoterapii częstość wzajemnych zmian wartości T3 i TSH o potencjalnym znaczeniu klinicznym wynosiła 0,0% zarówno dla kwetiapiny, jak i dla placebo, oraz 0,1% dla kwetiapiny względem 0,0% dla placebo w przypadku zmian T4 i TSH. Na ogół te zmiany stężenia hormonów tarczycy nie są związane z występowaniem niedoczynności tarczycy z objawami o znaczeniu klinicznym. Zmniejszenie całkowitej i wolnej T4 było największe w pierwszych sześciu tygodniach leczenia kwetiapiną, bez dalszego spadku w trakcie długoterminowego leczenia. W prawie wszystkich przypadkach zaprzestanie leczenia kwetiapiną wiązało się z ustąpieniem wpływu na całkowitą i wolną T4, niezależnie od czasu leczenia. U ośmiorga pacjentów, u których zmierzono TBG, stężenie TBG pozostało bez zmian.

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 wydalone jest w postaci niezmienionej z moczem lub kałem. Około 73% radioaktywności wydalone 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 to, że kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy się spodziewać zwiększenia stężenia leku 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 z układu enzymatycznego cytochromu P450 odpowiedzialnym za metabolizm kwetiapiny. 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 licznych badaniach *in vitro* i *in vivo* dotyczących genotoksyczności nie znaleziono 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 T_3 , 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 ryzyko u pacjentów leczonych kwetiapiną.

Obserwowano statystycznie znamienne zwiększenie częstości występowania gruczolaka sutka u samiec 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/m^2 . Pomiarów wykonanych 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 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 K29-32
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 6cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Symquel, 100 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan, bezwodny
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon K 29-32
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 6cP
Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Symquel, 200 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Wapnia wodorofosforan, bezwodny
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon K29-32
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 6cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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)

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)

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)

Symquel, opakowanie przeznaczone do rozpoczęcia leczenia (zestaw startowy)

1 blister zawierający 6 tabletek produktu Symquel, 25 mg, tabletki powlekane
1 blister zawierający 5 tabletek produktu Symquel, 100 mg, tabletki powlekane

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne 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, 14358 ,14359, 14336

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

04.02.2008

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

05/10/2012