CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seroquel 100 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Seroquel 100 mg: jedna tabletka zawiera 100 mg kwetiapiny w postaci kwetiapiny fumaranu.
Substancja pomocnicza: jedna tabletka zawiera 20 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane
Seroquel 100 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane barwy żółtej

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Seroquel jest wskazany do leczenia:
- schizofrenii,
- choroby dwubiegunowej, w tym:
  - leczenia epizodów maniakalnych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej,
  - leczenia epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej
  - zapobiegania nawrotom choroby dwubiegunowej (epizodom mieszanym, manii lub depresji) u pacjentów, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Seroquel można przyjmować z pokarmem lub bez.

Dorośli
Leczenie schizofrenii
W leczeniu schizofrenii Seroquel należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobowa przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 50 mg - dzień 1., 100 mg - dzień 2., 200 mg - dzień 3. i 300 mg dzień 4.. Od 4. dnia dawka powinna wynosić od 300 do 450 mg na dobę (dawka zwykle skuteczna). Dawka może być zmieniana w zakresie od 150 do 750 mg na dobę, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta.

Leczenie epizodów maniakalnych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej.
W leczeniu epizodów maniakalnych w przebiegu choroby dwubiegunowej Seroquel należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobowa przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 100 mg – dzień 1., 200 mg – dzień 2., 300 mg – dzień 3., 400 mg – dzień 4.. Następnie dawka może być zwiększana maksymalnie o 200 mg na dobę do dawki dobowej 800 mg w szóstym dniu leczenia. Zależnie od reakcji pacjenta i tolerancji dawka dobowa w leczeniu podtrzymującym może wynosić od 200 do 800 mg na dobę. Zwykle dawka skuteczna wynosi od 400 do 800 mg na dobę.

Leczenie epizodów depresyjnych związanych z chorobą dwubiegunową
Seroquel powinien być stosowany na noc. Przez pierwsze cztery dni leczenia dobowe dawki wynoszą odpowiednio: 50 mg (pierwszy dzień), 100 mg (drugi dzień), 200 mg (trzeci dzień) i 300 mg (czwarty dzień). W badaniach klinicznych nie wykazano dodatkowych korzyści związanych ze zwiększeniem

dawki dobowej do 600 mg w porównaniu z grupą zażywającą 300 mg (patrz punkt 5.1). Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyści z zażywania dawki dobowej 600 mg. Dawki większe niż 300 mg na dobę powinny być zalecane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu choroby dwubiegunowej. Badania kliniczne wykazały, że u niektórych pacjentów może być rozważane zmniejszenie dawki dobowej do 200 mg z powodu złej tolerancji leku.

Zapobieganie nawrotom w chorobie dwubiegunowej
Pacjenci, u których opanowano po zastosowaniu kwetiapiny objawy choroby dwubiegunowej w ostrej fazie, powinni kontynuować przyjmowanie leku w tej samej dawce. Dawkę kwetiapiny należy ustalić indywidualnie, w zakresie od 300 mg do 800 mg na dobę, w dwóch dawkach podzielonych, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta. Ważne jest stosowanie najmniejszej dawki wystarczającej do opanowania objawów choroby

Osoby w podeszłym wieku
Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, Seroquel należy stosować ostrożnie u pacjentów z tej grupy wiekowej, szczególnie w początkowym okresie podawania. Może być konieczne wolniejsze zwiększanie dawki i podawanie mniejszej dawki dobowej w porównaniu do dawek stosowanych u młodszych pacjentów zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta. Średni klirens kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku był zmniejszony o 30% do 50% w porównaniu do wartości u młodszych pacjentów.

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

Dzieci i młodzież
Nie jest wskazane stosowanie produktu Seroquel u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat z powodu braku danych dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej. Dostępne obecnie dane z badań klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem produktu Seroquel przytoczono w punktach 4.4 i 4.8 5.1 i 5.2.

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

Zaburzenia czynności wątroby
Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego należy ją stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie podawania. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpoczynać od dawki 25 mg na dobę. Dawkę można zwiększać codziennie o 25 mg do 50 mg aż do osiągnięcia dawki skutecznej, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na kwetiapinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
Jednoczesne stosowanie inhibitorów układu cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy stosowane w leczeniu 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

Dzieci i młodzież (od 10 do 17 lat)
Nie jest wskazane stosowanie produktu Seroquel u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat, gdyż nie ma danych dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej. Dane z badań klinicznych z użyciem produktu Seroquel wykazały, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa, określonego u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane u dzieci i młodzieży występowały częściej (zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia prolaktyny i objawy pozapiramidowe). Ponadto, wystąpiło działanie niepożądane, które nie było znane wcześniej z badań na dorosłych (zwiększenie

ciśnienia tętniczego krwi). U dzieci i młodzieży obserwowano również zmiany czynności gruczołu tarczowego.
Brak danych dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu Seroquel (powyżej 26 tygodni), w tym wpływu na wzrost i dojrzewanie u dzieci i młodzieży. Nie jest znany także długoterminowy wpływ na ich rozwój poznawczy i behawioralny.
Dane z kontrolowanych placebo badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży ze schizofrenią i chorobą dwubiegunową leczonych produktem Seroquel wykazały, że stosowanie kwetiapiny było związane z większą częstością występowania objawów pozapiramidowych (EPS) w porównaniu z grupą placebo (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 (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej klinicznie remisji. Poprawa może nie wystąpić przez kilka pierwszych lub więcej tygodni leczenia i w związku z tym pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw zwiększa się we wczesnej fazie poprawy klinicznej.
W badaniach klinicznych u pacjentów z ciężką depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej obserwowano zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z próbami samobójczymi u młodych, dorosłych pacjentów, poniżej 25 lat, którzy byli leczeni kwetiapiną w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (3,0% vs 0% odpowiednio).
Dodatkowo lekarz prowadzący powinien rozważyć ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym odstawieniu leku, biorąc pod uwagę czynniki ryzyka związane z leczoną chorobą.

Senność
Stosowanie produktu Seroquel 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 podczas pierwszych minimum 2 tygodni od wystąpienia senności lub do czasu poprawy i może być potrzebne rozważenie przerwania leczenia.

Choroby układu sercowo-naczyniowego
Kwetiapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu, a także w przypadku innych stanów predysponujących do niskiego ciśnienia tętniczego. Kwetiapina może powodować niedociśnienie ortostatyczne, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki, dlatego należy rozważyć podawanie mniejszej dawki lub wolniejsze zwiększanie dawki.

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

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

Dyskinezy późne
W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych dyskinez późnych należy rozważyć zmniejszenie dawki leku lub przerwanie leczenia produktem Seroquel. Objawy dyskinez późnych mogą się pogłębić lub nawet dopiero pojawić się po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Złośliwy zespół neuroleptyczny
Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego jest związane z leczeniem lekami przeciwpsychotycznymi, w tym również produktem Seroquel (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne obejmują hipertermię, zaburzenia stanu psychicznego, sztywność mięśni, zaburzenia czynności układu autonomicznego i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W razie ich wystąpienia należy przerwać leczenie produktem Seroquel i zastosować odpowiednie leczenie.

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

Interakcje
Patrz także punkt 4.5
Jednoczesne stosowanie produktu Seroquel z silnymi induktorami enzymów wątrobowych takimi jak karbamazepina lub fenytoina znacząco zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia produktem Seroquel. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe, leczenie produktem Seroquel można rozpocząć tylko, gdy w opinii lekarza korzyści wynikające z leczenia produktem Seroquel przeważają ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne, aby zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywać stopniowo i, jeśli jest to konieczne, zastąpić go lekiem niewpływającym na enzymy wątrobowe (np. walproinian sodu).

Hiperglikemia
Podczas leczenia kwetiapiną dochodziło do hiperglikemii lub zaostrzenia objawów stwierdzonej wcześniej cukrzycy. Zaleca się monitorowanie stanu klinicznego pacjentów z cukrzycą i zagrożonych wystąpieniem cukrzycy (patrz punkt 4.8).

Lipidy
W przeprowadzonych badaniach klinicznych z kwetiapiną obserwowano zwiększenie stężenia trójglicerydów i cholesterolu oraz zmniejszenie stężenia frakcji HDL (patrz punkt 4.8). W razie zmian stężenia lipidów należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną.

Zaburzenia metaboliczne
Biorąc pod uwagę obserwowaną w badaniach klinicznych zmianę masy ciała, stężenia glukozy oraz lipidów w osoczu (patrz punkt hiperglikemia), można spodziewać się pogorszenia profilu metabolicznego u leczonych pacjentów. W takiej sytuacji należy zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QT
Dane z badań klinicznych i ze stosowania kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie potwierdziły związku kwetiapiny z przetrwałym wydłużeniem odstępu QT. Jednak, po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9) obserwowano wydłużenie odstępu QT. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy też zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QTc, lekami neuroleptycznymi, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia serca, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

Ostre objawy odstawienia
Po nagłym zaprzestaniu podawania dużych dawek leków przeciwpsychotycznych opisywano ostre objawy odstawienia, w tym bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunkę, wymioty, zawroty głowy i rozdrażnienie. Dlatego zaleca się stopniowe odstawianie kwetiapiny przez okres przynajmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

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

W randomizowanych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo u pacjentów z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby otępiennej, po zastosowaniu niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych obserwowano 3-krotne zwiększenie ryzyka powikłań dotyczących układu naczyniowego mózgu. Mechanizm takiego działania nie jest znany. Nie można wykluczyć ryzyka dla innych leków przeciwpsychotycznych i w innych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Seroquel u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

Meta-analiza atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby otępiennej występuje większe ryzyko zgonu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Jednak w dwóch 10-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzonych w takiej samej grupie pacjentów (n=710, średnia wieku 83 lata, grupa wiekowa 56-99 lat) śmiertelność w grupie leczonej produktem Seroquel wynosiła 5,5% i 3,2% w grupie otrzymującej placebo. Przyczyny śmierci pacjentów były różne, odpowiadały spodziewanym dla tej populacji. Na podstawie tych danych nie można ustalić związku przyczynowego pomiędzy zgonami pacjentów, a stosowaniem produktu Seroquel.

Laktoza
Seroquel zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Dodatkowe informacje
Dane dotyczące stosowanych jednocześnie produktu Seroquel i kwasu walproinowego lub litu w ostrych epizodach manii u umiarkowanym i ciężkim nasileniu są ograniczone, jednak terapia łączna była dobrze tolerowana (patrz punkt 4.8 i 5.1). Z danych wynika, że w 3. tygodniu występuje działanie addycyjne.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Seroquel wpływa na czynność ośrodkowego układu nerwowego. Dlatego należy zachować ostrożność, stosując go jednocześnie z innymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy i z alkoholem.

Głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest CYP 3A4. W badaniach nad interakcjami przeprowadzonych u zdrowych ochotników, stosowanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) i ketokonazolu, inhibitora CYP3A4 powodowało 5-krotne do 8-krotnego zwiększenie AUC dla kwetiapiny. Na tej podstawie, jednoczesne stosowanie kwetiapiny i inhibitorów CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się także stosowania kwetiapiny jednocześnie z sokiem grejpfrutowym.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dawek wielokrotnych, prowadzonych w celu ustalenia farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed leczeniem i podczas leczenia karbamazepiną (lek indukujący enzymy wątrobowe), jednoczesne podanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Powodowało to zmniejszenie ekspozycji układowej na kwetiapinę (mierzonej jako AUC) średnio do 13% ekspozycji występującej po podaniu samej kwetiapiny; u niektórych pacjentów obserwowano jeszcze silniejszy efekt. W wyniku tej interakcji stężenie kwetiapiny w osoczu może być mniejsze, co może wpływać na skuteczność produktu Seroquel.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (innego leku indukującego enzymy mikrosomalne) powodowało istotne zwiększenie klirensu kwetiapiny o mniej-więcej 450%. U pacjentów leczonych lekami indukującymi enzymy wątrobowe leczenie produktem Seroquel można rozpocząć, jeśli w opinii lekarza korzyść z zastosowania produktu Seroquel przewyższa ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne, aby jakiekolwiek zmiany stosowania leku indukującego enzymy wątrobowe były stopniowe, a jeśli zachodzi taka potrzeba, był on zastąpiony innym lekiem niewpływającym na enzymy wątrobowe (np. walproinian sodu) (patrz punkt 4.4).

Parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się istotnie po jednoczesnym zastosowaniu z lekiem przeciwdepresyjnym imipraminą (inhibitorem CYP 2D6) lub fluoksetyną (inhibitorem CYP 3A4 i CYP 2D6).

Parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się istotnie po jednoczesnym zastosowaniu z lekami przeciwpsychotycznymi, tj. rysperydonem lub haloperydolem. Jednoczesne podawanie kwetiapiny i tiorydazyny powoduje zwiększenie klirensu kwetiapiny o około 70%.

Farmakokinetyka kwetiapiny nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z cymetydyną.

Farmakokinetyka soli litu nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z produktem Seroquel.

W przypadku jednoczesnego stosowania kwasu walproinowego i produktu Seroquel farmakokinetyka nie zmienia się w stopniu klinicznie istotnym.

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

Zalecana jest ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z lekami, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe lub wydłużać odstęp QTc.

Zgłaszano przypadki fałszywie dodatniego wyniku terstu immunoenzymatycznego dla metadonu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych 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 kwetiapiny u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach nic dotychczas nie wskazuje na szkodliwość kwetiapiny, jednak nie badano możliwego wpływu na oko płodu. Seroquel można stosować w okresie ciąży tylko wówczas, gdy korzyści dla matki są większe niż potencjalne ryzyko dla płodu. Obserwowano objawy odstawienia u noworodków, których matki przyjmowały Seroquel.

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

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

Kwetiapina wywiera wpływ na czynność układu nerwowego, zatem może zaburzać wykonywanie czynności, które wymagają pełnej sprawności psychicznej. Należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów i 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 produktem Seroquel to senność, zawroty głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, łagodne osłabienie, zaparcia, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne i objawy niestrawności.
Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, w trakcie leczenia produktem Seroquel może dochodzić do zwiększenia masy ciała, omdleń, złośliwego zespółu neuroleptycznego, leukopenii, neutropenii, obrzęków obwodowych.

Częstości występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem kwetiapiny podano zgodnie z zaleceniami CIOMS III Working Group 1995.
Działania niepożądane sklasyfikowane są w zależności od częstości występowania i z uwzględnieniem klasyfikacji układowo – narządowej (MedDRA). Częstość zdefiniowana jest następująco: 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 (<10000).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Często: leukopenia[1]
Niezbyt często: eozynofilia, małopłytkowość
Nieznana: neutropenia[1]

Zaburzenia układu immunologicznego
Niezbyt często: nadwrażliwość
Bardzo rzadko: reakcja anafilaktyczna[6]

Zaburzenia endokrynologiczne
Często: hiperprolaktynemia[16]

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Często: zwiększenie łaknienia
Bardzo rzadko: cukrzyca [1, 5, 6]

Zaburzenia psychiczne:
Często: nietypowe sny i koszmary senne.

Zaburzenia układu nerwowego
Bardzo często: zawroty głowy[4,17], senność[2,17], bóle głowy
Często: omdlenia[4,17], objawy pozapiramidowe[1, 13], dyzartria
Niezbyt często: napady padaczki[1], zespół niespokojnych nóg, późne dyskinezy[6]

Zaburzenia serca
Często: tachykardia[4]

Zaburzenia oka
Często: niewyraźne widzenie

Zaburzenia naczyniowe
Często: niedociśnienie ortostatyczne[4,17]

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Często: zapalenie błony śluzowej nosa

Zaburzenia żołądka i jelit
Bardzo często: suchość w jamie ustnej
Często: zaparcia, niestrawność
Niezbyt często: dysfagia[8]

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Rzadko: żółtaczka[6]
Bardzo rzadko: zapalenie wątroby[6]

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy[6], zespół Stevensa-Johnsona[6]

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Rzadko: priapizm, wyciek mleka poza okresem karmienia (mlekotok)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Bardzo często: objawy odstawienne[1, 10]
Często: łagodne osłabienie, obrzęki obwodowe, rozdrażnienie
Rzadko: złośliwy zespół neuroleptyczny[1]

Wyniki badań
Bardzo często: zwiększenie stężenia triglicerydów[11], zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL)[12], zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL, zwiększenie masy ciała[9]
Często: zwiększenie aktywności aminotrasferaz (AlAT, AspAT)[3], zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie stężenia glukozy we krwi aż do hiperglikemii[7]
Niezbyt często: zwiększenie aktywności GGTP[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 podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia i zazwyczaj ustępuje w trakcie długotrwałego stosowania kwetiapiny.
(3) Obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) oraz GGTP u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Zwiększenie to zwykle ustępowało w trakcie leczenia kwetiapiną.
(4) Kwetiapina, podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne blokujące receptory α_1, może często powodować niedociśnienie ortostatyczne związane z zawrotami głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów z omdleniami, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki (patrz punkt 4.4).
(5) W bardzo rzadkich przypadkach dochodziło do nasilenia objawów stwierdzonej wcześniej cukrzycy.
(6) Częstość wyliczono tylko na podstawie danych po wprowadzeniu do obrotu kwetiapiny 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% zwiększenie masy ciała w porównaniu z wyjściową. Występuje zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia u dorosłych.
(10) Najczęściej występującymi objawami odstawienia 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/ml (≥2,258 mmol/l) przynajmniej w jednym badaniu (pacjenci ≥18 lat) lub ≥150 mg/dl (≥1,694 mmol/l) (pacjenci <18 lat).
(12) Stężenie cholesterolu >240 mg/ml (≥6,2064 mmol/l) przynajmniej w jednym badaniu (pacjenci ≥18 lat) lub ≥200 mg/dl (≥5,172 mmol/l) (pacjenci <18 lat). Zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji LDL >30 mg/ml (≥0,769 mmol/l) obserwowano bardzo często. Średnia zmiana u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie, wyniosła 41,7 mg/ml (≥1,07mmol/l).
(13) Patrz tekst poniżej.
(14) Liczba płytek ≤100 x 10^9/l przynajmniej w jednym badaniu.

(15) Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej raportowane w badaniach klinicznych niezwiązane z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.
(16) Stężenia prolaktyny (pacjenci >18 roku życia): >20 µg/l (>869,56 mmol/l) mężczyźni; >30 µg/l (>1304.34 mmol/l) kobiety w każdym wieku.
(17) Mogą prowadzić do upadków.
(18) Cholesterol frakcji HDL: <40 mg/ml (1,025 mmol/l) mężczyźni i <50 mg/ml (1,282 mmol/l) kobiety w każdym przypadku.
(19) Pacjenci, u których stwierdzono odstęp QT w zakresie od <450 ms do ≥450 ms ze zwiększeniem o ≥30 ms. W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny średnia zmiana i zakres u pacjentów, u których nastąpiło znaczące klinicznie zwiększenie odstępu, są porównywalne z wynikiem w grupie placebo.
(20) U 11% pacjentów biorących udział we wszystkich, włączając otwarte, badaniach nad kwetiapiną, zaobserwowano przynajmniej jeden przypadek zmnieszenia stężenia hemoglobiny do ≤13 g/dl (8,07 mmol/l) u mężczyzn i ≤12 g/dl (7,45 mmol/l) u kobiet.
W krótkoterminowym, kontrolowanym placebo, badaniu klinicznym w przynajmniej jednym przypadku u 8,3% badanych pacjentów, zażywających kwetiapinę, w porównaniu z 6,2% zażywających placebo, zaobserwowano zmniejszenie stężenia hemoglobiny do ≤13 g/dl (8,07 mmol/l) u mężczyzn i ≤12 g/dl (7,45 mmol/l) u kobiet.

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 w obu grupach (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.

Leczenie produktem Seroquel było związane z niewielkim, zależnym od dawki, zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy we krwi, szczególnie T_4 i fT_4 (całkowitej i wolnej tyroksyny). Zmniejszenie to było największe w pierwszych 2-4 tygodniach leczenia produktem Seroquel, nie odnotowano dalszego zmniejszania podczas długotrwałego leczenia. Prawie we wszystkich przypadkach przerwanie leczenia produktem Seroquel powodowało powrót stężenia całkowitego i wolnego T_4 do wartości prawidłowych, niezależnie od czasu trwania leczenia. Niewielkie zmniejszenie stężenia hormonów tarczycy T_3 i rT_3 (całkowitej i odwróconej trijodotyroniny) obserwowano tylko po dużych dawkach produktu Seroquel. Nie obserwowano zmian stężenia TBG ani zwiększenia stężenia TSH. Nie obserwowano również objawów klinicznych niedoczynności tarczycy.

Dzieci i młodzież (od 10 do 17 lat)
U dzieci i młodzieży należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tych samych działań niepożądanych, które zostały opisane powyżej u dorosłych. Poniżej podsumowano działania niepożądane, które mogą wystąpić częściej u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub których nie stwierdzono u pacjentów dorosłych.
Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100, <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: zwiększenie łaknienia

Wyniki badań
Bardzo często: zwiększenie stężenia prolaktyny[1], zwiększenie ciśnienia krwi[2]

Zaburzenia układu nerwowego
Bardzo często: objawy pozapiramidowe[3]

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Często: drażliwość[4]

1. Stężenie prolaktyny (pacjenci <18 lat): >20 µg/l (>869,56 pmol/l), chłopcy: >26 µg/l (>1130,428 pmol/l), dziewczynki w jakimkolwiek momencie. Mniej niż 1% pacjentów miało zwiększone stężenie prolaktyny >100 µg/l.
2. W oparciu o zmiany powyżej klinicznie istotnego progu (na podstawie kryteriów Narodowego Instytutu Zdrowia) lub zwiększenie >20 mmHg ciśnienia skurczowego, lub >10 mmHg ciśnienia rozkurczowego w jakimkolwiek pomiarze w dwóch ostrych (3-6 tygodni) badaniach kontrolowanych placebo u dzieci i młodzieży
3. Patrz punkt 5.1
4. Uwaga: Częstość występowania jest zbliżona do obserwowanej u dorosłych, jednak drażliwość u dzieci i młodzieży może wynikać z innych uwarunkowań klinicznych niż u dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

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 samego produktu Seroquel. Zgłoszono także przypadek przeżycia po przedawkowaniu 30 gramów kwetiapiny. Po dopuszczeniu produktu do obrotu zgłaszano zgon, śpiączkę lub wydłużenie odstępu QTc po przedawkowaniu samej kwetiapiny.

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

Na ogół objawy przedmiotowe i podmiotowe są takie same jak nasilone znane działania farmakologiczne leku, to jest senność i uspokojenie, tachykardia i niedociśnienie.

Nie istnieje specyficzna odtrutka dla kwetiapiny. W razie ciężkiego zatrucia, należy uwzględnić możliwość zażycia kilku leków. Pacjent powinien być leczony w oddziale intensywnej terapii. Zaleca się uzyskanie i utrzymywanie drożności dróg oddechowych, aby zapewnić odpowiednie natlenowanie i wentylację. Należy monitorować i podtrzymywać czynność układu sercowo-naczyniowego. Nie badano stosowania środków zmniejszających wchłanianie w razie przedawkowania, jednak gdy podejrzewane jest ciężkie przedawkowanie, może być wskazane płukanie żołądka, najlepiej w ciągu godziny od zażycia leku. Należy również rozważyć podanie węgla aktywowanego.

Pacjent powinien pozostawać pod dokładną kontrolą lekarską aż do powrotu do zdrowia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05A H04

Mechanizm działania
Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej aktywny metabolit norkwetiapina działają na wiele receptorów neuroprzekaźników. Kwetiapina i norkwetiapina mają powinowactwo do receptorów serotoninowych ($5HT_2$) w mózgu oraz receptorów dopaminowych (D_1 i D_2). Uważa się, że za przeciwpsychotyczne działanie kliniczne i małą częstość pozapiramidowych działań niepożądanych produktu Seroquel, w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi, odpowiada bardziej wybiórcze działanie na receptory $5HT_2$ i średnie na receptory D. Dodatkowo norkwetiapina ma duże powinowactwo do czynnika transportującego norepinefrynę (NET). Kwetiapina i norkwetiapina mają powinowactwo do receptorów histaminowych i α_1-adrenergicznych oraz mniejsze powinowactwo do receptorów α_2-adrenergicznych i serotoninowych $5HT_1A$. Powinowactwo kwetiapiny do muskarynowych receptorów cholinergicznych lub receptorów benzodiazepinowych jest nieznaczne.

Działanie farmakodynamiczne
Kwetiapina wykazuje aktywność w testach aktywności przeciwpsychotycznej, takich jak test odruchu unikania. Kwetiapina hamuje także działanie agonistów dopaminy, co można zbadać testami behawioralnymi lub elektrofizjologicznymi. Zwiększenie stężenia metabolitów dopaminy jest neurochemicznym wskaźnikiem blokady receptorów D_2.

Z badań przedklinicznych, w których oceniano ryzyko wywołania objawów pozapiramidowych, wynika, że kwetiapina w przeciwieństwie do typowych leków przeciwpsychotycznych ma właściwości atypowe. Podczas długotrwałego stosowania kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów D_2. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie kataleptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D_2. Podczas przewlekłego stosowania kwetiapina wybiórczo hamuje przewodnictwo w neuronach układu limbicznego wywołując blokadę depolaryzacyjną szlaku mezolimbicznego, ale nie wpływając na zawierające dopaminę neurony układu nigrostriatalnego. Ponadto zarówno po ostrym, jak i długotrwałym podawaniu kwetiapina w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małp rodzaju *Cebus* uwrażliwionych na działanie neuroleptyków podawaniem haloperydolu. (patrz punkt 4.8).
Nie wiadomo, w jakim stopniu działanie farmakologiczne kwetiapiny zależy od N-dealkilowanego metabolitu.

Skuteczność kliniczna
Wyniki trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią, z zastosowaniem różnych dawek kwetiapiny, nie wykazały różnicy między produktem Seroquel a placebo pod względem częstości wywoływania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznych. Badanie kliniczne kontrolowane placebo oceniające zastosowanie stałych dawek kwetiapiny w zakresie od 75 do 750 mg na dobę nie wykazało zwiększenia częstości objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznych.

Wyniki czterech kontrolowanych badań klinicznych, w których oceniano dawki produktu Seroquel do 800 mg w leczeniu objawów maniakalnych w przebiegu choroby dwubiegunowej, przy czym w dwóch badaniach stosowano Seroquel w monoterapii, a w dwóch w terapii skojarzonej z solami litu lub walproinianem sodu, nie wykazały różnic między grupami leczonymi produktem Seroquel i placebo pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków antycholinergicznych.

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo u pacjentów z psychozą starczą częstość występowania działań niepożądanych ze strony układu naczyniowego mózgu liczona na 100 pacjento-lat nie była większa w grupie pacjentów leczonych kwetiapiną niż w grupie otrzymującej placebo.

W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano Seroquel w monoterapii w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych, wykazała ona lepszą skuteczność niż placebo w zmniejszaniu objawów maniakalnych w trzecim i dwunastym tygodniu leczenia. Brak wyników badań długookresowych wskazujących na skuteczność produktu Seroquel w zapobieganiu nawrotom

epizodów manii lub depresji. Dane dotyczące stosowania produktu Seroquel z kwasem walproinowym lub solami litu w leczeniu ostrych, umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych są ograniczone, jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez pacjentów. W trzecim tygodniu stosowania tego typu leczenia występował efekt sumowania się działania leków. Inne badanie kliniczne nie wykazało sumowania działania leków w szóstym tygodniu leczenia.

Uśredniona dawka produktu Seroquel w ostatnim tygodniu leczenia u pacjentów dobrze odpowiadających na leczenie wynosiła 600 mg na dobę, a u 85% pacjentów była w zakresie 400 do 800 mg/dobę.

W czterech badaniach klinicznych trwających 8 tygodni u pacjentów z objawami depresji o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, w przebiegu choroby dwubiegunowej typu I i II, leczenie produktem Seroquel w dawce 300 mi i 600 mg, było znamiennie lepsze niż stosowanie placebo odnośnie wartości wyniku: średniej poprawy według skali MADRS i odpowiedzi zdefiniowanej jako przynajmniej 50% poprawy calkowitego wyniku według skalii MADRS w porównaniu do wartości uzyskanych na początku badania. Nie stwierdzono różnicy w wielkości odpowiedzi pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących Seroquel w dawce 300 mg i 600 mg.

W przedłużonej obserwacji w dwóch z powyższych badań wykazano, że długotrwałe leczenie produktem Seroquel w dawce 300 mg i 600 mg, w porównaniu do placebo, było skuteczne w odniesieniu do objawów depresji, ale nie w odniesieniu do objawów maniakalnych.

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących przeciwdziałania nawrotom zmienionego nastroju stosowano kwetiapinę w połączeniu z lekami stabilizującymi nastrój (normotymikami). U pacjentów z nastrojem maniakalnym, depresyjnym lub mieszanym, połączenie kwetiapiny i normotymiku wykazało większą skuteczność w porównaniu ze stosowaniem samego normotymiku pod względem wydłużenia czasu do nawrotu zmienionego nastroju (maniakalnego, depresyjnego lub mieszanego). Kwetiapinę podawano w dawce od 400 mg do 800 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych w leczeniu skojarzonym z solami litu lub kwasem walproinowym.

W długotrwałym (trwającym do 2 lat) badaniu klinicznym oceniającym zapobieganie nawrotom u pacjentów z epizodami manii, depresji lub objawami mieszanymi w przebiegu choroby dwubiegunowej I typu, kwetiapina była bardziej skuteczna niż placebo, jeśli chodzi o wydłużenie czasu do wystąpienia epizodu zaburzenia nastroju, niezależnie od jego rodzaju. W grupie stosującej kwetiapinę stwierdzono 91 osób (22,5%) z przypadkami zaburzeń nastroju, w grupie placebo 208 osób (51,5%) i 95 osób (26,1%) w grupie stosującej produkty litu. U pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie kwetiapiną, porównanie ciągłego leczenia kwetiapiną z wynikami leczenia po zmianie na preparaty litu nie wykazało wydłużenia czasu do nawrotu zmienionego nastroju.

W badaniach klinicznych wykazano, że Seroquel jest skuteczny w leczeniu schizofrenii i manii, gdy jest podawany dwa razy na dobę, chociaż okres półtrwania kwetiapiny wynosi około 7 godzin. Popierają to także dane z badań z użyciem emisyjnej tomografii komputerowej (PET), które wykazały obecność połączeń z receptorami $5HT_2$ i D_2 do 12 godzin po podaniu kwetiapiny. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa dawek większych niż 800 mg/dobę.

Długookresowa skuteczność produktu Seroquel w zapobieganiu schizofrenii nie została sprawdzona w zaślepionych badaniach klinicznych. W badaniach otwartych, u pacjentów ze schizofrenią, kwetiapina była skuteczna w utrzymaniu poprawy klinicznej podczas przedłużonego stosowania u pacjentów, u których uzyskano poprawę kliniczną po rozpoczęciu leczenia, co sugeruje skuteczność leczenia długotrwałego.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l, częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochłonnych $< 1{,}5 \times 10^9$/l wynosiła 1,72% u pacjentów otrzymujących Seroquel i 0,73% u pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z kontrolą innego leku, u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l) częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochłonnych $< 0{,}5 \times 10^9$/l wynosiła

0,21% u pacjentów leczonych produktem Seroquel i 0% u pacjentów otrzymujących placebo, natomiast częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby neutrofilów między ≥0,5 i <1,0x10^9/l wynosiła 0,75% u pacjentów leczonych produktem Seroquel i 0,11% u pacjentów otrzymujących placebo.

Dzieci i młodzież (od 10 do 17 lat)
W 3-tygodniowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo dotyczącym leczenia manii (n=284 pacjentów z USA w wieku od 10 do 17 lat), badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Seroquel. U około 45% pacjentów rozpoznano również ADHD. Przeprowadzono również 6-tygodniowe kontrolowane placebo badanie dotyczące leczenia schizofrenii (n=222 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat). Z obu badań wykluczono pacjentów z rozpoznanym brakiem reakcji na Seroquel. Leczenie produktem Seroquel rozpoczynano od dawki 50 mg na dobę i od 2. dnia zwiększano dawkę do 100 mg na dobę. Dawkę stopniowo zwiększano do docelowej (mania 400–600 mg na dobę, schizofrenia 400–800 mg na dobę) dodając 100 mg na dobę w 2 lub 3 dawkach.

W badaniach dotyczących manii różnica w średniej zmianie LS *(metoda najmniejszych kwadratów)* w skali YMRS w punktacji ogólnej *(Young Mania Rating Scale*) (aktywne leczenie minus placebo) w porównaniu do wartości wyjściowych wyniosła -5,21 w grupie leczonych produktem Seroquel w dawce 400 mg/dobę i – 6,56 po dawce 600 mg/dobę. Wskaźnik odpowiedzi (poprawa w skali YMRS >=50%) wyniósł 64% w grupie leczonej produktem Seroquel w dawce 400 mg/dobę, 58% w grupie, gdzie podawana była dawka 600 mg/dobę, i 37% w grupie stosującej placebo

W badaniu dotyczącym schizofrenii różnica w średniej zmianie LS w skali PANSS w punktacji ogólnej (aktywne leczenie minus placebo) wyniosła -8,16 w grupie leczonej produktem Seroquel w dawce 400 mg/dobę i -9,29 w grupie stosującej Seroquel w dawce 800 mg/dobę. Nie wykazano przewagi ani w grupie leczonej dawką 400 mg/dobę, ani 800 mg/dobę w porównaniu z placebo pod względem odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie (odpowiedź zdefiniowana jako >=30% redukcja w porównaniu z wartościami wyjściowymi w skali PANSS w punktacji ogólnej). Zarówno w przypadku badań dotyczących manii, jak i schizofrenii, stosowanie wyższych dawek związane było z niższym liczbowo wskaźnikiem odpowiedzi

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

Dodatkowe dane uzyskano z 26-tygodniowego otwartego badania będącego kontynuacją badania klinicznego (n=380 pacjentów) przy zastosowaniu produktu Seroquel w dawkach od 400 do 800 mg na dobę. Stwierdzano zwiększenie ciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży, a zwiększenie apetytu, objawy pozapiramidowe i zwiększone stężenie prolaktyny były obserwowane częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych pacjentów (patrz punkt 4.4 i 4,8).

Objawy pozapiramidowe w populacji dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat)

W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym nad zastosowaniem produktu w monoterapii u pacjentów w wieku od 13 do 17 lat ze schizofrenią, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 12,9% dla kwetiapiny i 5,3% dla placebo, chociaż częstość poszczególnych objawów (np. akatyzja, drżenia, zespół pozapiramidowy, hipokinezja, niepokój, nadreaktywność ruchowa, sztywność mięśni, dyskinezy) nie przekraczała 4,1% w żadnej z badanych grup. W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym nad zastosowaniem produktu w monoterapii u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) z manią w przebiegu choroby dwubiegunowej, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 3,6% dla kwetiapiny i 1,1% dla placebo. W długotrwałym, otwartym badaniu nad zastosowaniem produktu Seroquel w przebiegu schizofrenii i choroby dwubiegunowej łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych (EPS) wymagających interwencji medycznej wynosiła 10%.

Zwiększenie masy ciała u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat)
W krótkotrwałych badaniach klinicznych u pacjentów pediatrycznych (od 10 do 17 lat) 17% pacjentów leczonych kwetiapiną i 2,5% placebo zwiększyło masę ciała ≥7% ich wagi. W celu uwzględnienia prawidłowego wzrostu w dłuższym okresie, przyjęto, jako miernik klinicznie istotnej

zmiany, zwiększenie o przynajmniej 0,5 standardowego odchylenia od wartości początkowych dla BMI. Po 26 tygodniach leczenia kwetiapiną 18,3% pacjentów spełniło to kryterium.

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego
W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym nad zastosowaniem produktu w monoterapii u pacjentów pediatrycznych ze schizofrenią łączna częstość przypadków związanych z samobójstwem wynosiła 1,4% (2/147) dla kwetiapiny i 1,3% (1/75) dla placebo u pacjentów poniżej 18. roku życia. W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym nad zastosowaniem produktu w monoterapii u pacjentów pediatrycznych z chorobą dwubiegunową łączna częstość przypadków związanych z samobójstwem wynosiła 1% (2/193) dla kwetiapiny i 0% (0/90) dla placebo u pacjentów poniżej 18. roku życia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana i metabolizowana w dużym stopniu . Przyjmowanie z pokarmem nie ma znaczącego wpływu na biodostępność kwetiapiny. Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza. Maksymalne stężenie molowe norkwetiapiny w stanie stacjonarnym wynosi 35% wartości uzyskiwanej dla kwetiapiny. Okres półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i nor kwetiapiny wynosi odpowiednio około 7 i 12 godzin.
Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa i zależna od dawki. Farmakokinetyka kwetiapiny nie różni się 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.

Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min/1,73 m^2), jednak poszczególne wartości klirensu mieściły się w prawidłowym zakresie. Mniej niż 5% niezmienionej kwetiapiny i jej czynnego metabolitu, norkwetiapiny, jest wydalane z moczem.

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny, w postaci niezmienionej wydalane jest z moczem i kałem mniej niż 5% podanej substancji. Około 73% radioaktywności wydalane jest w moczu a 21% w kale. Średni klirens kwetiapiny w osoczu był zmniejszony o około 25% u pacjentów z niewydolnością wątroby (stabilna marskość poalkoholowa). Ponieważ kwetiapina jest głównie metabolizowana w wątrobie, u osób z zaburzeniami czynności wątroby stężenie w osoczu może być zwiększone. W tej grupie pacjentów może być konieczna zmiana dawki (patrz punkt 4.2).

Badania *in vitro* wykazały, że głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest izoenzym CYP 3A4. nor kwetiapina powstaje i jest metabolizowana głównie przez CYP3A4.

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

Dzieci i młodzież (od 10 do 17 lat)
Poddano analizie dane z badań farmakokinetycznych przeprowadzonych z udziałem 9 dzieci w wieku 10–12 lat i 12 młodych pacjentów stosujących ustalone dawki 400 mg kwetiapiny (Seroquel) 2 razy na dobę.W stanie stacjonarnym i przy stałym dawkowaniu stężenie w osoczu kwetiapiny u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) było na ogół podobne, jak u pacjentów dorosłych, chociaż Cmax u dzieci

było w górnej wartości obserwowanej u dorosłych. Wartości AUC i C_{max} czynnego metabolitu, norkwetiapiny, były większe, w przybliżeniu odpowiednio 62% i 49 % u dzieci (10-12 lat) oraz odpowiednio 28% i 14% u młodzieży (13-17 lat) w porównaniu z pacjentami dorosłymi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro* badaniach nie obserwowano genotoksycznego działania kwetiapiny. U zwierząt laboratoryjnych po dawkach mogących mieć znaczenie kliniczne obserwowano zaburzenia, które dotychczas nie zostały potwierdzone w długotrwałych badaniach. U szczurów obserwowano zmianę pigmentacji tarczycy, u małp *Cynomolgus* hipertrofię komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego, zmniejszenie stężenia T_3, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie ilości białych i czerwonych krwinek, u psów zmętnienie rogówki i zaćmę.
Dane te należy wziąć pod uwagę rozważając korzyści i ryzyko leczenia dla pacjenta.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletka
Powidon
Wapnia wodorofosforan
Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian
Woda oczyszczona.

Otoczka
Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCV/Al w tekturowym pudełku.

- Opakowania zawierające 60 lub 90 tabletek powlekanych po 100 mg.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak specjalnych szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca UK Ltd
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Wielka Brytania

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

Pozwolenie nr 4287

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

15.07.1999 r.
31.07.2004 r.
08.09.2006 r.
23.09.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.06.2011 r