

Aneks III

Charakterystyka Produktu Leczniczego, oznakowanie opakowań oraz ulotka dla pacjenta

Uwaga:

Niniejsza Charakterystyka Produktu Leczniczego, oznakowanie opakowań oraz ulotka dla pacjenta stanowią wynik procedury arbitrażowej, której dotyczy ta decyzja Komisji Europejskiej.

Druki informacyjne powinny być uaktualnione przez uprawnione władze rejestracyjne państwa członkowskiego, we współpracy z odpowiednim referencyjnym państwem członkowskim, zależnie od wymagań, zgodnie z procedurami określonymi w Rozdziale 4 Tytuł III Dyrektywy 2001/83/EC.

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO,
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seroquel 25 mg tabletki powlekane
Seroquel 100 mg tabletki powlekane
Seroquel 150 mg tabletki powlekane
Seroquel 200 mg tabletki powlekane
Seroquel 300 mg tabletki powlekane
Seroquel 3-dniowy zestaw startowy (pakiet złożony)
Seroquel 4-dniowy zestaw startowy

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka Seroquel 25 mg zawiera 25 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Substancja pomocnicza: jedna tabletka zawiera 18 mg laktozy (bezwodnej)

Każda tabletka Seroquel 100 mg zawiera 100 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Substancja pomocnicza: jedna tabletka zawiera 20 mg laktozy (bezwodnej)

Każda tabletka Seroquel 150 mg zawiera 150 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Substancja pomocnicza: jedna tabletka zawiera 29 mg laktozy (bezwodnej)

Każda tabletka Seroquel 200 mg zawiera 200 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Substancja pomocnicza: jedna tabletka zawiera 39 mg laktozy (bezwodnej)

Każda tabletka Seroquel 300 mg zawiera 300 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Substancja pomocnicza: jedna tabletka zawiera 59 mg laktozy (bezwodnej)

Seroquel 3-dniowy zestaw startowy (pakiet złożony) zawiera 6 tabletek Seroquel 25 mg oraz 2 tabletki Seroquel 100 mg

Seroquel 4-dniowy zestaw startowy (pakiet złożony) zawiera 6 tabletek Seroquel 25 mg, 3 tabletki Seroquel 100 mg oraz 1 tabletkę Seroquel 200 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Seroquel 25 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane barwy brzoskwiowej z wytłoczonym napisem SEROQUEL 25 z jednej strony

Seroquel 100 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane barwy żółtej z wytłoczonym napisem SEROQUEL 100 z jednej strony

Seroquel 150 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane barwy bladożółtej z wytłoczonym napisem SEROQUEL 150 z jednej strony

Seroquel 200 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane barwy białej z wytłoczonym napisem SEROQUEL 200 z jednej strony

Seroquel 300 mg: okrągłe tabletki w kształcie kapsuły barwy białej z napisem SEROQUEL wytłoczonym z jednej strony a liczbą 300 z drugiej strony

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Seroquel jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu schizofrenii,
- w leczeniu choroby dwubiegunowej, w tym:
 - o epizodów maniakalnych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej,
 - o epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej
 - o zapobiegania nawrotom epizodów maniakalnych lub epizodów depresji u pacjentów z chorobą dwubiegunową, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Seroquel można przyjmować z pokarmem lub bez.

Dorośli:

Leczenie schizofrenii

W leczeniu schizofrenii produkt Seroquel należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobową 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 ciężkich 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 dobową 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 dobową w leczeniu podtrzymującym może wynosić od 200 do 800 mg na dobę. Zwykle dawka skuteczna wynosi od 400 do 800 mg na dobę.

Leczenie ciężkich epizodów depresyjnych związanych z chorobą dwubiegunową

Seroquel powinien być stosowany raz dziennie, przed snem. Przez pierwsze cztery dni leczenia całkowite dawki dobowe wynoszą odpowiednio: 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.), oraz 300 mg (dzień 4.). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie obserwowano dodatkowych korzyści ze stosowania produktu w dawce 600 mg w porównaniu z dawką 300 mg (patrz punkt 5.1).

W pojedynczych przypadkach korzystne może być stosowanie dawki 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu choroby dwubiegunowej. U niektórych pacjentów, w przypadku problemów wynikających z gorszej tolerancji leczenia, w badaniach klinicznych wykazano, że można rozważyć zmniejszenie dawki do minimum 200 mg.

Zapobieganie nawrotom w chorobie dwubiegunowej

Pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie produktem Seroquel w ostrym leczeniu choroby dwubiegunowej, powinni kontynuować przyjmowanie produktu Seroquel w tej samej dawce, w celu zapobiegania nawrotom epizodów maniakalnych, maniakalno-depresyjnych lub depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej. Dawka produktu Seroquel może być dostosowana w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta, w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na dobę. Ważne, aby w terapii podtrzymującej stosować najmniejsze skuteczne dawki leku.

Osoby w podeszłym wieku

Podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne, Seroquel należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w początkowym okresie terapii. Konieczne może być wolniejsze zwiększanie dawki produktu i stosowanie mniejszej dawki dobowej niż u młodszych pacjentów, zależnie od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie. Średni klirens osoczowy kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku był zmniejszony o 30% do 50% w porównaniu z wartościami występującymi u młodszych pacjentów. Nie badano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów w wieku powyżej 65 lat z epizodami depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.

Dzieci i młodzież

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Dlatego Seroquel należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami czynności wątroby, szczególnie w początkowym okresie stosowania. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie należy rozpocząć od dawki dobowej wynoszącej 25 mg. Dawkę można zwiększać codziennie o 25 mg do 50 mg aż do dawki skutecznej, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji pacjenta na leczenie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą tego produktu leczniczego.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów układu cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy wirusa 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

Ze względu na to, że istnieje kilka wskazań do stosowania produktu Seroquel, należy rozważyć profil bezpieczeństwa leku w odniesieniu do konkretnego rozpoznania u danego pacjenta oraz stosowanej u pacjenta dawki.

Dzieci i młodzież

Nie jest wskazane stosowanie kwetiapiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, gdyż nie ma danych dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej. Dane z badań klinicznych z użyciem kwetiapiny 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 w surowicy, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa oraz omdlenia) lub mogą mieć inne konsekwencje u dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe i drażliwość). Ponadto, wystąpiło jedno działanie niepożądane, które nie było obserwowane wcześniej w toku badań u dorosłych (zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi). U dzieci i młodzieży obserwowano również zmiany czynności gruczołu tarczowego.

Ponadto, długoterminowy wpływ leczenia kwetiapiną na bezpieczeństwo, w tym na wzrost i dojrzewanie u dzieci i młodzieży, nie był badany przez okres dłuższy niż 26 tygodni. Nie jest również znany długoterminowy wpływ leczenia na rozwój poznawczy i behawioralny.

Dane z kontrolowanych placebo badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży wykazały, że ze stosowaniem kwetiapiny było związane częstsze występowanie objawów pozapiramidowych (EPS) w porównaniu z grupą placebo u pacjentów leczonych z powodu

schizofrenii, a także z powodu zaburzeń maniakalnych oraz depresji w przebiegu choroby 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 (zdarzenia związane z próbami samobójczymi). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania istotnej klinicznie remisji. W związku z tym, że poprawa może wystąpić dopiero po kilku pierwszych lub więcej tygodniach leczenia, pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw zwiększa się we wczesnej fazie poprawy klinicznej.

Dodatkowo lekarz prowadzący powinien uwzględnić potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym zaprzestaniu leczenia kwetiapiną, ze względu na znane czynniki ryzyka związane z leczoną chorobą.

Innym chorobom i zaburzeniom psychiatrycznym, w leczeniu których przepisywana jest kwetiapina również może towarzyszyć zwiększone ryzyko występowania zdarzeń związanych z próbami samobójczymi. Ponadto, z zaburzeniami tymi mogą współistnieć epizody ciężkiej depresji. Z tego względu podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychiatrycznymi należy stosować te same środki ostrożności, jakie stosuje się w toku leczenia pacjentów z ciężką depresją.

Wiadomo, że pacjenci ze zdarzeniami związanymi z próbami samobójczymi w wywiadzie lub ci przejawiający znacznego stopnia wyobrażenia samobójcze przed rozpoczęciem leczenia, są bardziej zagrożeni występowaniem myśli samobójczych lub prób samobójczych i powinni podlegać ścisłemu monitorowaniu w toku leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów dorosłych z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych wśród przyjmujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu z placebo u pacjentów w wieku poniżej 25 lat.

Leczeniu farmakologicznemu, zwłaszcza we wczesnej fazie terapii oraz po zmianie dawki leku, powinien towarzyszyć ścisły nadzór i monitorowanie pacjentów, w szczególności tych bardziej zagrożonych. Należy zadbać o to, by pacjenci (a także osoby sprawujące opiekę nad pacjentami) zdawali sobie sprawę z potrzeby uważnego śledzenia zmian stanu zdrowia pod kątem wystąpienia jakiegokolwiek pogorszenia stanu klinicznego, zachowań lub myśli samobójczych oraz niezwyklej zmian w zachowaniu, a także natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w przypadku ich wystąpienia.

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

Ryzyko zaburzeń metabolicznych

Uwzględniając obserwowane ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmian masy ciała, stężenia glukozy we krwi (patrz Hiperglikemia) oraz lipidów, które stwierdzano w toku badań klinicznych, podczas rozpoczynania leczenia powinny być oceniane parametry metaboliczne pacjentów, a podczas leczenia powinny być regularnie wykonywane badania kontrolne pod kątem ewentualnych zmian tych parametrów. W razie pogorszenia tych parametrów należy postępować odpowiednio do stanu klinicznego pacjenta (patrz również punkt 4.8).

Objawy pozapiramidowe

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych ze stosowaniem kwetiapiny była związana zwiększona częstość występowania objawów pozapiramidowych (ang. *Extrapyramidal Syndrome* EPS) w porównaniu z placebo, u pacjentów dorosłych leczonych z powodu ciężkich epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej (patrz punkty 4.8 oraz 5.1).

Ze stosowaniem kwetiapiny związane było występowanie akatyzzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub denerwującym niepokojem ruchowym i przymusem poruszania się, czemu często towarzyszyła niemożność siedzenia lub stania w spokojnym bezruchu. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego zaburzenia jest największe w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których pojawią się takie objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Dyskinezy późne

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

Senność i zawroty głowy

Z leczeniem kwetiapiną jest związane występowanie senności i podobnych objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych 3 dni leczenia i miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt podczas pierwszych co najmniej 2 tygodni od wystąpienia senności lub do czasu poprawy i może być potrzebne rozważenie przerwania leczenia.

Niedociśnienie ortostatyczne

Z leczeniem kwetiapiną jest związane występowanie niedociśnienia ortostatycznego oraz towarzyszące mu zawroty głowy (patrz punkt 4.8), które – podobnie jak senność – pojawiają się zwykle w początkowym okresie zwiększania dawki do poziomu podtrzymującego. Może to zwiększać częstość urazów związanych z upadkami, szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym. Z tego względu pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności do czasu poznania potencjalnych efektów działania tego produktu.

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. Jeśli wystąpi niedociśnienie ortostatyczne, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wolniejsze jej zwiększanie, szczególnie u pacjentów ze współistniejącą w tle chorobą układu krążenia.

Napady padaczki

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy częstości występowania napadów padaczki u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Nie są dostępne żadne dane dotyczące częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów z zaburzeniami drgawkowymi w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z padaczką w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego jest związane z leczeniem lekami przeciwpsychotycznymi, w tym również kwetiapiną (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 kwetiapiną i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia i agranulocytoza

W badaniach klinicznych kwetiapiny zgłaszano 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 zjawiska od dawki. W praktyce klinicznej w okresie porejestacyjnym w niektórych przypadkach nastąpił zgon. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka są mała liczba leukocytów przed rozpoczęciem leczenia oraz wywołana przez leki neutropenia w wywiadzie. Jednakże, w niektórych przypadkach neutropenia wystąpiła u pacjentów bez wcześniejszych czynników ryzyka. Należy przerwać leczenie kwetiapiną, jeśli liczba neutrofilów wynosi $<1,0 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjenta w celu wykrycia wczesnych oznak i objawów

infekcji i kontrolować liczbę neutrofilów (aż do czasu, gdy ich liczba zwiększy się do ponad $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

Neutropenię należy wziąć pod uwagę u pacjentów z zakażeniem lub gorączką, szczególnie gdy brak oczywistych czynników predysponujących; w takich przypadkach należy stosować odpowiednie postępowanie, zależne od stanu klinicznego pacjenta.

Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie wystąpienia oznak/objawów mogących odpowiadać agranulocytozie lub zakażeniu (tj. gorączki, osłabienia, senności lub bólu gardła) w dowolnym czasie podczas leczenia lekiem Seroquel. U takich pacjentów należy natychmiast sprawdzić liczbę krwinek białych (WBC) oraz bezwzględną liczbę leukocytów obojętnochłonnych (ANC), szczególnie gdy nie ma czynników predysponujących.

Interakcje

Patrz także punkt 4.5

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnymi induktorami enzymów wątrobowych takimi jak karbamazepina lub fenytoina znacząco zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe, leczenie kwetiapiną można rozpocząć tylko, gdy w opinii lekarza korzyści wynikające z leczenia kwetiapiną przewyższają 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).

Masa ciała

U pacjentów leczonych kwetiapiną zgłaszano występowanie zwiększenia masy ciała; u pacjentów należy kontrolować masę ciała i stosować postępowanie odpowiednie klinicznie, zgodnie ze stosowanymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego (patrz punkty 4.8 oraz 5.1).

Hiperglikemia

Hiperglikemia i (lub) rozwój lub zaostrzenie cukrzycy, sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką były zgłaszane rzadko; w niektórych przypadkach nastąpił zgon pacjenta (patrz punkt 4.8). Niekiedy obserwowano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, które może być czynnikiem predysponującym. Zalecane jest stosowne monitorowanie kliniczne, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjenci leczeni dowolnym lekiem przeciwpsychotycznym, także kwetiapiną, powinni być obserwowani pod kątem występowania oznak i objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą lub z czynnikami ryzyka cukrzycy powinni być regularnie monitorowani pod kątem pogorszenia kontroli glikemii. Należy prowadzić regularne pomiary masy ciała.

Lipidy

W badaniach klinicznych z kwetiapiną obserwowano zwiększenie stężenia triglicerydów, cholesterolu LDL oraz cholesterolu całkowitego, a także zmniejszenie stężenia frakcji HDL (patrz punkt 4.8). W razie zmian stężenia lipidów należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną.

Wydłużenie odstępu QT

Podczas badań klinicznych oraz stosowania kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie stwierdzono związku między stosowaniem kwetiapiny a występowaniem przetrwałego wydłużenia odstępu QT. W praktyce porejestacyjnej zgłaszano występowanie wydłużenia odstępu QT podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) oraz poprzedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana u pacjentów z chorobami układu krążenia lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy też zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT lub jednocześnie 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 hipomagnezmią (patrz punkt 4.5).

Kardiomiopatia i zapalenie mięśnia sercowego

Kardiomiopatię i zapalenie mięśnia sercowego zgłaszano w toku badań klinicznych oraz w praktyce porejestacyjnej, jednakże nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego ich występowania ze stosowaniem kwetiapiny. Leczenie kwetiapiną należy poddać ponownej analizie u pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii lub zapalenia mięśnia sercowego.

Ostre objawy odstawienia

Po nagłym zaprzestaniu podawania kwetiapiny opisywano ostre objawy odstawienia, takie jak bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i rozdrażnienie. Dlatego zaleca się stopniowe odstawianie kwetiapiny przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z objawami psychiatrycznymi w przebiegu chorób otępiennych

Kwetiapina nie jest zatwierdzona do leczenia pacjentów z objawami psychiatrycznymi w przebiegu chorób otępiennych.

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

Meta-analiza danych dotyczących atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychiatrycznymi w przebiegu choroby otępiennej występuje większe ryzyko zgonu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Jednak w dwóch 10-tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzonych w tej 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 w podeszłym wieku z zespołami otępiennymi, a stosowaniem kwetiapiny.

Zaburzenia połykania

Podczas leczenia kwetiapiną zgłaszano występowanie zaburzeń połykania (patrz punkt 4.8). Kwetiapina powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów zagrożonych wystąpieniem zachłystowego zapalenia płuc.

Zaparcie stolca i niedrożność jelit

Zaparcie stanowi czynnik ryzyka wystąpienia niedrożności jelit. Podczas leczenia kwetiapiną zgłaszano występowanie zaparcia i niedrożności jelit (patrz punkt 4.8, Działania niepożądane), w tym również przypadki śmiertelne u pacjentów bardziej narażonych na wystąpienie niedrożności jelit, między innymi u tych, którzy przyjmują równolegle liczne leki, które zmniejszają motorykę jelit i (lub) którzy nie są w stanie zgłosić objawów zaparcia. U pacjentów z niedrożnością jelit należy stosować ściśle monitorowanie stanu klinicznego i pilne działania terapeutyczne.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Jako że pacjenci leczeni lekami przeciwpsychotycznymi często zgłaszają się z nabytymi czynnikami ryzyka ŻChZZ, wszystkie możliwe czynniki ryzyka ŻChZZ należy zidentyfikować przed i podczas leczenia kwetiapiną i podjąć odpowiednie kroki zapobiegawcze.

Zapalenie trzustki

Przypadki zapalenia trzustki zgłaszano w toku badań klinicznych oraz w porejestracyjnej praktyce klinicznej. Wśród doniesień z praktyki porejestracyjnej, choć nie we wszystkich przypadkach występowały czynniki ryzyka, u wielu pacjentów wykazano czynniki, o których wiadomo, że sprzyjają rozwojowi zapalenia trzustki, takie jak zwiększone stężenie triglicerydów (patrz punkt 4.4), kamica żółciowa oraz spożywanie alkoholu.

Dodatkowe informacje

Dane dotyczące stosowania jednocześnie kwetiapiny i kwasu walproinowego lub soli litu w ostrych epizodach manii u umiarkowanym i ciężkim nasileniu są ograniczone; jednakże terapia skojarzona była dobrze tolerowana (patrz punkt 4.8 i 5.1). Z danych wynika, że w 3. tygodniu występuje działanie addycyjne.

Laktoza

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na oddziaływanie kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z innymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy oraz z alkoholem.

Głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest CYP 3A4. W badaniu nad interakcjami przeprowadzonym u zdrowych ochotników, jednoczesne 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 spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia kwetiapiną.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dawek wielokrotnych, prowadzonych w celu oceny 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 według 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 terapii kwetiapiną.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (innego leku indukującego enzymy mikrosomalne) powodowało bardzo znaczne zwiększenie klirensu kwetiapiny, o około 450%. U pacjentów przyjmujących leki indukujące enzymy wątrobowe leczenie kwetiapiną można rozpocząć tylko, jeśli w opinii lekarza korzyść z zastosowania kwetiapiny przewyższa ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne, aby każda zmiana stosowania leku indukującego enzymy wątrobowe były stopniowe, a jeśli zachodzi taka potrzeba, aby 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 kwetiapiną.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu klinicznym soli litu i produktu SEROQUEL XR versus placebo i produkt SEROQUEL XR u pacjentów dorosłych z ostrym zespołem maniakalnym, w grupie przyjmującej sole litu łącznie z kwetiapiną odnotowano większą częstość zdarzeń związanych z zaburzeniem czynności układu pozapiramidowego (w szczególności drżenia), senności oraz zwiększenia masy ciała niż w grupie przyjmującej kwetiapinę łącznie z placebo (patrz punkt 5.1).

W przypadku jednoczesnego stosowania kwasu walproinowego i kwetiapiny farmakokinetyka nie zmienia się w stopniu klinicznie istotnym. Badanie retrospektywne dzieci i młodzieży przyjmujących walproinian, kwetiapinę lub oba te leki wykazało większą częstość występowania leukopenii i neutropenii w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu z każdą z grup monoterapii.

Nie prowadzono formalnych 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 odstę QT.

Zgłaszano przypadki fałszywie dodatniego wyniku testu immunoenzymatycznego dla metadonu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów, którzy zażywali kwetiapinę. Zaleca się potwierdzenie kwestionowanego wyniku przez wykonanie odpowiedniego badania chromatograficznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Pierwszy trymestr

Umiarkowana liczba opublikowanych danych na temat ciąży z ekspozycją na kwetiapinę (tj. od 300 do 1000 zakończonych ciąży), w tym raporty indywidualne oraz niektóre badania obserwacyjne, nie wskazują na istnienie zwiększonego ryzyka wystąpienia wad u dziecka w związku ze stosowanym leczeniem. Jednakże, na podstawie wszystkich dostępnych danych nie można wyciągnąć ostatecznego wniosku na ten temat. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne oddziaływanie na rozród (patrz punkt 5.3). Z tego względu kwetiapina powinna być stosowana w ciąży tylko, jeżeli korzyści z jej stosowania usprawiedliwiają narażenie płodu na potencjalne zagrożenia.

Trzeci trymestr

U noworodków matek, które w trzecim trymestrze ciąży stosowały leki przeciwpsychotyczne (w tym kwetiapinę), mogą wystąpić działania niepożądane, w tym: objawy pozapiramidowe i (lub) objawy odstawienia o różnym nasileniu i czasie trwania. Zgłaszano występowanie pobudzenia, hipertonii, hipotonii, drżenia, senności, niewydolności oddechowej lub zaburzeń pobierania pokarmu. W związku z tym noworodki jest powinny być ściśle monitorowane.

Karmienie piersią

W oparciu o bardzo ograniczone dane z opublikowanych doniesień na temat wydzielania kwetiapiny do mleka kobiecego, wielkość wydalania kwetiapiny z mlekiem podczas jej stosowania w dawkach terapeutycznych wydaje się niespójna. Ze względu na brak solidnych danych, decyzję o tym czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać terapię produktem Seroquel, należy podjąć uwzględniając korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia kwetiapiną.

Płodność

Oddziaływanie kwetiapiny na płodność u ludzi nie było badane. U szczurów obserwowano efekty związane ze zwiększonym stężeniem prolaktyny we krwi, lecz wyniki te nie są bezpośrednio istotne w odniesieniu do ludzi (patrz punkt 5.3 Dane przedkliniczne).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kwetiapina wywiera wpływ na czynność ośrodkowego 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 i jego działania niepożądane.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia kwetiapiną ($\geq 10\%$), to: senność, zawroty głowy, ból głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, objawy odstawienia, zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (szczególnie frakcji LDL), zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie zawartości hemoglobiny oraz objawy ze strony układu pozapiramidowego.

Częstości występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem kwetiapiny podano poniżej (Tabela 1), zgodnie z zaleceniami CIOMS III Working Group 1995.

Tabela 1. Działania niepożądane związane z leczeniem kwetiapiną

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowana jest następująco: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), Bardzo rzadko ($< 1/10000$) oraz Częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Klasa układów narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszona zawartość hemoglobiny ²²	Leukopenia ^{1, 28} , zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie liczby eozynofilów ²⁸	Małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi ¹³	Agranulocytoz ^{a 26}		Neutropenia ¹
Zaburzenia układu odpornościowego			Nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skórne)		Reakcja anafilaktyczna ^{a 5}	
Zaburzenia układu wewnątrzwydzielniczego		Hiperprolaktynemia ¹⁵ , zmniejszenie stężenia całkowitej T ₄ ²⁴ , zmniejszenie stężenia wolnej T ₄ ²⁴ , zmniejszenie stężenia całkowitej T ₃ ²⁴ , zwiększenie stężenia TSH ²⁴	Zmniejszenie stężenia wolnej T ₃ ²⁴ , niedoczynność tarczycy ²¹		Nieadekwatne wydzielanie hormonu antydiuretycznego	

Klasa układów narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy ^{10,30} Zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (szczególnie frakcji LDL) ^{11,30} Zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL ^{17,30} , Zwiększenie masy ciała ^{8,30}	Zwiększenie łaknienia, Zwiększenie stężenia glukozy we krwi do poziomu hiperglikemii ^{6, 30}	Hiponatremia ¹⁹ , Cukrzyca ^{1,5}	Zespół metaboliczny ²⁹	Zaostrzenie istniejącej cukrzycy	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Dziwaczne sny i koszmary senne, Wyobrażenia samobójcze i zachowania samobójcze ²⁰		Somnambulizm oraz pokrewne reakcje i zachowania, takie jak mówienie przez sen oraz zaburzenia odżywiania związane ze snem		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Zawroty głowy ^{4, 16} , senność ^{2,16} , ból głowy, objawy pozapiramidowe ^{1, 21}	Dyzartria	Padaczka (napady drgawkowe) ¹ , Zespół niespokojnych nóg, Dyskinezje późne ^{1, 5} , Omdlenie ^{4,16}			
<i>Zaburzenia serca</i>		Częstoskurcz ⁴ , Kołatanie serca ²³	Wydłużenie odstępu QT ^{1,12, 18} Rzadkoskurcz ³²			
<i>Zaburzenia oka</i>		Niewyraźne widzenie				
<i>Zaburzenia naczyń</i>		Niedociśnienie ortostatyczne ^{4,16}		Żyłna choroba zakrzepowotorowa ¹		

Klasa układów narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		Duszność ²³	Zapalenie błony śluzowej nosa			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Suchość w jamie ustnej	Zaparcie, niestrawność, wymioty ²⁵	Zaburzenia połykania ⁷	Zapalenie trzustki ¹ , Niedrożność jelit		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy ³ , Zwiększenie stężenia gamma-GT w surowicy ³	Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AST) w surowicy ³	Żółtaczką ⁵ , Zapalenie wątroby		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>					Obrzęk naczyńioruchowy ⁵ , Zespół Stevensa-Johnsona ⁵	Toksyczna rozplywna martwica naskórka, Rumień wielopostaciowy
<i>Zaburzenia mięśni, kości i tkanki łącznej</i>					Rabdomioliza	
<i>Zaburzenia nerek i układu moczowego</i>			Zatrzymanie moczu			
<i>Ciąża, połóg i stan okołoporodowy</i>						Noworodkowy zespół odstawienia ³¹
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			Zaburzenie sprawności seksualnej	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia cyklu miesięczkowego		

Klasa układów narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy odstawienia ^{1,9}	Łagodna astenia, obrzęk obwodowy, drażliwość, wysoka gorączka		Złośliwy zespół neuroleptyczny ¹ , hipotermia		
Wyniki badań				Zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi ¹⁴		

- (1) patrz punkt 4.4
- (2) Senność może wystąpić zwykle podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia i zazwyczaj ustępuje w trakcie dalszego stosowania kwetiapiny.
- (3) Obserwowano bezobjawowe zwiększenie (odchylenie od normy do >3-krotności górnej granicy normy w dowolnym momencie) aktywności aminotransferaz (ALT, AST) lub GGTP u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Zwiększenie to zwykle ustępowało w trakcie dalszego 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) Częstość występowania tych działań niepożądanych wyliczono tylko na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu.
- (6) 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.
- (7) Zwiększenie częstości występowania utrudnień w połknięciu po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.
- (8) W oparciu o >7% zwiększenie masy ciała w porównaniu z wyjściową. Występuje zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia u dorosłych.
- (9) Najczęściej występującymi objawami odstawienia obserwowanymi w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, uczucie zawrotu głowy i drażliwość. Częstość ich występowania zmniejszała się znacząco po tygodniu od zaprzestania leczenia.
- (10) Stężenie triglicerydów >200 mg/ml ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacjenci <18 lat) przynajmniej w jednym badaniu.
- (11) Stężenie cholesterolu ≥ 240 mg/ml ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pacjenci <18 lat) przynajmniej w jednym badaniu. Zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o ≥ 30 mg/ml ($\geq 0,769$ mmol/l) obserwowano bardzo często. Średnia zmiana u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie, wyniosła 41,7 mg/ml ($\geq 1,07$ mmol/l).
- (12) Patrz tekst poniżej.
- (13) Liczba płytek $\leq 100 \times 10^9/l$ przynajmniej w jednym badaniu.
- (14) Na podstawie danych z raportów z badań klinicznych dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych, odnoszących się do zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi niezwiązanego z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.
- (15) Stężenia prolaktyny (pacjenci >18 roku życia): >20 $\mu\text{g/l}$ ($>869,56$ mmol/l) mężczyźni; >30 $\mu\text{g/l}$ ($>1304,34$ mmol/l) kobiety w każdym wieku.
- (16) Mogą prowadzić do upadków.
- (17) Cholesterol frakcji HDL: <40 mg/ml (1,025 mmol/l) u mężczyzn; <50 mg/ml (1,282 mmol/l) u kobiet w dowolnym czasie.
- (18) Częstość występowania u pacjentów, 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 częstość występowania u pacjentów, u których nastąpiło znaczące klinicznie zwiększenie odstępu, są porównywalne z wynikiem w grupie placebo.
- (19) Zmiana od >132 mmol/l do ≤ 132 mmol/l co najmniej w jednym badaniu.
- (20) Przypadki wyobrażeń oraz zachowań samobójczych były zgłaszane podczas leczenia kwetiapiną lub wkrótce po przerwaniu leczenia (patrz punkty 4.4 oraz 5.1).
- (21) Patrz punkt 5.1.

- (22) Zmniejszenie zawartości hemoglobiny do ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) u mężczyzn; do ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) u kobiet co najmniej w jednym pomiarze występowało u 11% pacjentów przyjmujących kwetiapinę we wszystkich badaniach obejmujących otwarte leczenie przedłużone. U tych pacjentów średnie maksymalne zmniejszenie zawartości hemoglobiny w dowolnym momencie wynosiło -1,50 g/dl.
- (23) Te zgłoszenia często miały miejsce w sytuacji, gdy występowały częstoskurcz, zawroty głowy, niedociśnienie ortostatyczne i (lub) współistniejąca uprzednio choroba układu krążenia lub układu oddechowego.
- (24) Na podstawie odchylenia od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany całkowitej T_4 , wolnej T_4 , całkowitej T_3 oraz wolnej T_3 są definiowane jako $<0,8$ x dolnej granicy normy (pmol/l) a zmiana stężenia TSH jako > 5 mIU/l w dowolnym momencie.
- (25) Na podstawie zwiększonej częstości występowania wymiotów u pacjentów w wieku podeszłym (w wieku ≥ 65 lat).
- (26) Na podstawie zmiany liczby neutrofilów od $\geq 1,5 \times 10^9/l$ w warunkach wyjściowych do $<0,5 \times 10^9/l$ w dowolnym momencie podczas leczenia oraz na podstawie pacjentów z ciężką neutropenią ($<0,5 \times 10^9/l$) oraz wystąpienia zakażenia w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny (patrz punkt 4.4).
- (27) Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany liczby eozynofiliów są definiowane jako $>1 \times 10^9$ komórek/l w dowolnym momencie.
- (28) Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany liczby krwinek białych (WBC) są definiowane jako $\leq 3 \times 10^9/l$ w dowolnym momencie.
- (29) Na podstawie raportów o działaniach niepożądanych dotyczących zespołu metabolicznego w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny.
- (30) U niektórych pacjentów w toku badań klinicznych obserwowano pogorszenie więcej niż jednego czynnika metabolicznego, którymi są masa ciała, stężenie glukozy we krwi oraz stężenie lipidów we krwi (patrz punkt 4.4).
- (31) Patrz punkt 4.6.
- (32) Może wystąpić podczas lub krótko po rozpoczęciu leczenia i może mu towarzyszyć niedociśnienie oraz (lub) omdlenie. Częstość jest oparta na raportach działań niepożądanych odnoszących się do bradykardii w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny.

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

Dzieci i młodzież

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.

Tabela 2. Działania niepożądane u dzieci i młodzieży związane z leczeniem kwetiapiną, które występują częściej niż u dorosłych lub nie były obserwowane w populacji pacjentów dorosłych

Częstość występowania działań niepożądanych określona jest jako: Bardzo często ($>1/10$), Często ($>1/100$, $<1/10$), Niezbyt często ($>1/1000$ do $<1/100$), Rzadko ($>1/10000$ do $<1/1000$), Bardzo rzadko ($<1/10000$).

Klasa układów narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu wewnątrzwydzielniczego	Zwiększenie stężenia prolaktyny ¹	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	Objawy pozapiramidowe ^{3, 4}	Omdlenie

Klasa układów narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia naczyniowe	Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi ²	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Drażliwość ³

- (1) Stężenia prolaktyny (pacjenci <18 roku życia): >20 µg/l (>869,56 mmol/l) u mężczyzn; >30 µg/l (>1130,428 mmol/l) u kobiet w każdym wieku. Zwiększenie stężenia prolaktyny do > 100 µg/l wystąpiło u mniej niż 1% pacjentów.
- (2) Na podstawie zmian powyżej klinicznie istotnych progów (przyjętych za kryteriami National Institutes of Health) lub zwiększenia >20 mmHg w odniesieniu do ciśnienia skurczowego lub o >10 mmHg w odniesieniu do ciśnienia rozkurczowego podczas dowolnego pomiaru w dwóch ostrych (3-6 tygodni) badaniach kontrolowanych placebo u dzieci i młodzieży w porównaniu z pacjentami dorosłymi.
- (3) 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) Patrz punkt 5.1.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Ogólnie rzecz biorąc, zgłaszane oznaki i objawy związane z przedawkowaniem kwetiapiny wynikały z nadmiernego nasilenia znanych efektów farmakologicznych substancji czynnej i były to senność i uspokojenie, częstoskurcz i niedociśnienie tętnicze.

Przedawkowanie może prowadzić do wydłużenia odstępu QT, drgawek, stanu padaczkowego, rozpadu mięśni prążkowanych, niewydolności oddechowej, zatrzymania moczu, splątania, zespołu majaczeniowego oraz (lub) pobudzenia psychicznego, śpiączki oraz zgonu. Pacjenci ze współistniejącą uprzednio ciężką chorobą układu krążenia mogą być bardziej narażeni na wystąpienie efektów przedawkowania (patrz punkt 4.4, Niedociśnienie ortostatyczne).

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje swoista 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.

Na podstawie informacji w publicznie dostępnych źródłach wiadomo, że pacjenci z zespołem majaczeniowym i pobudzeniem oraz ewidentnym zespołem antycholinergicznym mogą być leczeni fizostygminą 1-2 mg (ze stosowaniem ciągłego monitorowania EKG). Nie jest to zalecane jako leczenie standardowe, ze względu na potencjalny ujemny wpływ fizostygminy na przewodnictwo wewnątrzsercowe. Fizostygmina może być stosowana, jeżeli u pacjenta nie występują żadne nieprawidłowości w zapisie EKG. Nie należy stosować fizostygminy w przypadku zaburzeń rytmu, dowolnego stopnia bloku serca lub poszerzenia zespołu QRS.

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.

W przypadkach przedawkowania kwetiapiny oporne na leczenie niedociśnienie tętnicze powinno być leczone z zastosowaniem odpowiednich procedur takich jak podawanie dożylnych płynów oraz (lub) leków sympatomimetycznych. Należy unikać stosowania epinefryny i dopaminy, ponieważ pobudzenie receptorów beta-adrenergicznych może pogorszyć niedociśnienie w warunkach wywołanej przez kwetiapinę blokady receptorów alfa-adrenergicznych.

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 obecny w osoczu u człowieka jej aktywny metabolit, norkwetiapina, działają na wiele receptorów neuroprzekaźników. Kwetiapina i norkwetiapina mają powinowactwo do receptorów serotoninerгіcznych ($5HT_2$) w mózgu oraz receptorów dopaminergicznych (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 antagonistyczne wobec receptorów $5HT_2$ niż na receptory D_2 . Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują zauważalnego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, lecz mają duże powinowactwo do receptorów histaminergicznych oraz α_1 -adrenergicznych, umiarkowane powinowactwo do receptorów α_2 -adrenergicznych oraz umiarkowane do dużego powinowactwo do szeregu receptorów muskarynowych. Hamowanie przez norkwetiapinę czynnika transportującego norepinefrynę (NET) oraz jej częściowe oddziaływanie agonistyczne na receptory $5HT_{1A}$ może przyczyniać się do skuteczności terapeutycznej produktu Seroquel, jako leku przeciwdepresyjnego.

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 mezo limbicznego, 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* uwarżliwionych na działanie neuroleptyków podawaniem haloperydolu, wcześniej nie otrzymujących kwetiapiny (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia

Wyniki trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią, z zastosowaniem zmiennych dawek kwetiapiny, nie wykazały różnicy między produktem Seroquel a placebo pod względem częstości wywoływania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków antycholinergiczych. 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 antycholinergiczych. Nie sprawdzano długookresowej skuteczności produktu Seroquel w zapobieganiu schizofrenii 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.

Choroba dwubiegunowa

Wyniki czterech kontrolowanych badań klinicznych, w których oceniano dawki produktu Seroquel do 800 mg w leczeniu umiarkowanych do ciężkich 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 antycholinergiczych.

W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano Seroquel w monoterapii w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, wykazał on większą skuteczność niż placebo w redukcji objawów maniakalnych po 3 i po 12 tygodniach leczenia. Nie są dostępne żadne dane z badań długoterminowych, które mogłyby wykazać skuteczność produktu Seroquel w zapobieganiu kolejnym epizodom maniakalnym lub depresyjnym.

Dane dotyczące stosowania produktu Seroquel z walproinianem sodu lub solami litu w leczeniu ostrych, umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych przez 3 oraz 6 tygodni są ograniczone, jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez pacjentów. Dane z badań klinicznych wykazały, iż po 3 tygodniach występuje efekt addycyjny. Drugie badanie kliniczne nie wykazało efektu addycyjnego po 6 tygodniach leczenia.

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

W 4 badaniach klinicznych, podczas 8-tygodniowej terapii u pacjentów z epizodami depresji o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, w przebiegu choroby dwubiegunowej typu I i II, stosowanie produktu Seroquel w dawce 300 mg i 600 mg, było znamienne skuteczniejsze niż placebo w odniesieniu do istotnych miar wynikowych: średniej poprawy według skali MADRS i odpowiedzi zdefiniowanej jako co najmniej 50% poprawa łącznej punktacji w skali MADRS w porównaniu do wartości wyjściowych. Nie stwierdzono różnicy w wielkości odpowiedzi pomiędzy grupami pacjentów otrzymujących Seroquel w dawkach odpowiednio 300 mg oraz 600 mg.

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

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

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem soli litu oraz produktu

SEROQUEL XR versus placebo oraz SEROQUEL XR u pacjentów dorosłych z ostrym stanem maniakalnym, różnica średniej poprawy YMRS pomiędzy grupą przyjmujących dodatkowo sole litu a grupą przyjmującą dodatkowo placebo wyniosła 2,8 punktu a różnica odsetków pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (odpowiedź określono jako 50% poprawę YMRS względem wartości wyjściowej) wyniosła 11% (79% w grupie soli litu vs. 68% w grupie placebo).

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

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. Wskazują na to także dane z badań z użyciem emisyjnej tomografii komputerowej (PET), które wykazały, że połączenia kwetiapiny z receptorami 5HT₂ i D₂ utrzymywały się do 12 godzin po podaniu leku. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa dawek większych niż 800 mg/dobę.

Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych były podobne do tej w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% w przypadku kwetiapiny i 8,0% w przypadku placebo; epizody manii w chorobie dwubiegunowej: 11,2% w przypadku kwetiapiny i 11,4% w przypadku placebo).

W krótkotrwałych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzanych wśród pacjentów z dużą depresją (MDD) oraz pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej większy odsetek objawów pozapiramidowych był obserwowany u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo. W krótkotrwałych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych wśród pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do 3,8% w grupie placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących monoterapii w dużej depresji, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% przy stosowaniu produktu Seroquel XR oraz 3,2% w przypadku placebo. W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym dotyczącym monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku z dużą depresją (MDD), skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej produkt Seroquel XR i 2,3% w grupie placebo. W przypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej jak i dużej depresji, częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzi, zaburzeń pozapiramidowych, drżeń, dyskinezji, dystonii, niepokoju ruchowego, mimowolnych skurczów mięśni, hiperaktywności psychoruchowej i sztywności mięśni) nie przekroczyła 4% w żadnej z badanych grup.

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

Sześciotygodniowe, randomizowane badanie kliniczne z zastosowaniem soli litu oraz produktu

SEROQUEL XR versus placebo oraz produktu SEROQUEL XR u pacjentów dorosłych z objawami ostrej manii wykazało, że leczenie skojarzone produktem SEROQUEL XR z solami litu prowadzi do występowania większej liczby zdarzeń niepożądanych (63% versus 48% w grupie przyjmujących SEROQUEL XR w skojarzeniu z placebo). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wykazały większą częstość występowania objawów pozapiramidowych, które stwierdzano u 16,8% pacjentów w grupie z terapią dodaną solami litu a u 6,6% w grupie przyjmujących dodatkowo placebo, z których większość stanowiło drżenie występujące u 15,6% pacjentów w grupie soli litu a u 4,9% pacjentów w grupie placebo. Częstość występowania senności była większa w grupie leczonych produktem SEROQUEL XR w skojarzeniu z solami litu (12,7%) w porównaniu z grupą leczonych produktem SEROQUEL XR w skojarzeniu z placebo (5,5%). Ponadto, zwiększenie masy ciała ($\geq 7\%$) na koniec okresu leczenia wystąpiło u większego odsetka pacjentów leczonych solami litu (8,0%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (4,7%).

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

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

We wszystkich krótkoterminowych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych 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 1,9% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę w porównaniu z 1,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania zmniejszenia liczby neutrofilów do przedziału $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ była taka sama (0,2%) u pacjentów leczonych kwetiapiną jak u pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z porównaniem względem innego leku) u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ częstość wystąpienia u pacjentów leczonych kwetiapiną przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 2,9% a $< 0,5 \times 10^9/l$ wynosiła 0,21%.

Z leczeniem kwetiapiną związane było występowanie zależnego od dawki zmniejszenia stężeń hormonów tarczycy. Częstość występowania tego zmniejszenia wynosiła 3,2% w przypadku kwetiapiny versus 2,7% w przypadku placebo. Częstość występowania wzajemnych, potencjalnie klinicznie istotnych zmniejszeń stężeń zarówno T_3 lub T_4 oraz TSH w tych badaniach była mała, a obserwowane zmiany poziomów hormonów tarczycy nie były związane z klinicznie objawową niedoczynnością tarczycy.

Zmniejszenie całkowitej oraz wolnej T_4 było maksymalne w pierwszych sześciu tygodniach leczenia kwetiapiną, bez dalszego zmniejszania się ich w toku leczenia długoterminowego. W około 2/3 wszystkich przypadków zaprzestanie leczenia kwetiapiną skutkowało odwróceniem efektu leku na poziom całkowitej i wolnej T_4 , niezależnie od czasu trwania leczenia.

Zaćma / zmętnienie soczewki

W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę kataraktogennego wpływu produktu Seroquel (w dawkach 200-800 mg/dobę) versus rysperydon (w dawkach 2-8 mg) u pacjentów z zaburzeniem schizoafektywnym, odsetek pacjentów ze zwiększeniem stopnia zmętnienia soczewki nie był większy u pacjentów przyjmujących Seroquel (4%) w porównaniu z rysperydonem (10%), w odniesieniu do pacjentów z okresem ekspozycji na lek wynoszącym co najmniej 21 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Seroquel w leczeniu zaburzeń maniakalnych badane były w 3-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo (n=284 pacjentów z USA, w wieku od 10-17 lat). Około 45% pacjentów miało dodatkowo rozpoznanie ADHD. Ponadto, przeprowadzono również 6-tygodniowe kontrolowane placebo badanie dotyczące leczenia schizofrenii (n=222 pacjentów, w wieku 13-17 lat). W obu badaniach wykluczono pacjentów ze stwierdzonym brakiem odpowiedzi na stosowanie produktu Seroquel. Stosowanie produktu Seroquel rozpoczęto od dawki 50 mg/dobę i w 2. dniu zwiększono do 100 mg/dobę; następnie dawka była zwiększana do dawki docelowej (zaburzenia maniakalne – 400-600 mg/dobę; schizofrenia – 400-800 mg/dobę) o 100 mg dziennie i była podawana w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

W badaniach dotyczących zaburzeń maniakalnych, różnica zmiany średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów (LS) względem wartości wyjściowej łącznej punktacji w skali YMRS (substancja czynna minus placebo) wynosiła -5,21 dla produktu Seroquel w dawce 400 mg/dobę i -6,56 dla produktu Seroquel w dawce 600 mg/dobę. Odsetek odpowiedzi (poprawa według skali YMRS $\geq 50\%$) wynosił 64% w grupie stosującej Seroquel w dawce 400 mg/dobę, 58% w grupie stosującej Seroquel w dawce 600 mg/dobę i 37% w grupie kontrolowanej placebo.

W badaniach dotyczących schizofrenii, różnica zmiany średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów (LS) względem wartości wyjściowej łącznej punktacji w skali PANSS (substancja czynna minus placebo) wynosiła -8,16 dla produktu Seroquel w dawce 400 mg/dobę i -9,29 dla produktu Seroquel w dawce 800 mg/dobę. Ani niskie (400 mg/dobę) ani wysokie (800 mg/dobę) dawki kwetiapiny nie wykazały lepszej skuteczności niż placebo pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź, zdefiniowaną jako $\geq 30\%$ redukcję łącznej punktacji w skali PANSS względem wartości wyjściowych. Zarówno w zaburzeniach maniakalnych, jak i w schizofrenii, stosowanie wyższych dawek skutkowało liczbowo mniejszym odsetkiem odpowiedzi.

W trzecim krótkoterminowym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z zastosowaniem monoterapii produktem Seroquel XR u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej, skuteczność leczenia nie została wykazana.

Nie są dostępne dane dotyczące wyników utrzymania efektu leczenia lub zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkotrwałych badaniach klinicznych wśród pacjentów pediatrycznych z zastosowaniem kwetiapiny opisanych powyżej częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie przyjmujących leczenie aktywne vs. placebo wynosiła 12,9% vs. 5,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 3,6% vs. 1,1% w badaniu dotyczącym manii w przebiegu choroby dwubiegunowej oraz 1,1% vs. 0% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. Odsetki przypadków przyrostu masy ciała $\geq 7\%$ względem wartości wyjściowej w grupie przyjmujących lek aktywny vs. placebo wynosiły 17% vs. 2,5% w badaniach dotyczących schizofrenii oraz manii w przebiegu choroby dwubiegunowej oraz 12,5% vs. 6% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. Odsetki zdarzeń związanych z samobójstwem w grupie leczonych lekiem aktywnym versus placebo wynosiły 1,4% vs. 1,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 1,0% vs. 0% w badaniu dotyczącym manii w przebiegu choroby dwubiegunowej oraz 1,1% vs. 0% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. Podczas przedłużonej fazy obserwacji kontrolnej po leczeniu w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej zaobserwowano dwa dodatkowe zdarzenia związane z samobójstwem u dwóch pacjentów; jeden z tych pacjentów w czasie zaistnienia zdarzenia przyjmował leczenie kwetiapiną.

Bezpieczeństwo stosowania długoterminowego

26-tygodniowe otwarte przedłużenie badań ostrych (n=380 pacjentów), w którym produkt Seroquel był dawkowany w sposób elastyczny w zakresie dawek 400-800 mg/dobę, dostarczyło dodatkowych

danych dotyczących bezpieczeństwa. Zwiększenie ciśnienia tętniczego było zgłaszane u dzieci i młodzieży, a zwiększenie łaknienia, objawy pozapiramidowe oraz zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy były notowane u dzieci i młodzieży częściej niż wśród pacjentów dorosłych (patrz punkty 4.4 oraz 4.8). Jeżeli chodzi o przyrost masy ciała, to po uwzględnieniu prawidłowego wzrostu w dłuższym czasie, jako miarę klinicznie istotnej zmiany przyjęto zwiększenie wskaźnika masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI) o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego; kryterium to spełniło 18,3% pacjentów, którzy byli leczeni kwetiapiną przez co najmniej 26 tygodni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana i intensywnie metabolizowana. Przyjmowanie z pokarmem nie ma znaczącego wpływu na biodostępność kwetiapiny. Maksymalne stężenie molowe czynnego metabolitu, norkwetiapiny, w stanie stacjonarnym wynosi około 35% wartości uzyskiwanych dla kwetiapiny. Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa w zakresie zatwierdzonych dawek terapeutycznych i zależna od dawki.

Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

Metabolizm

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny, w postaci niezmienionej wydalone jest z moczem i kałem mniej niż 5% podanej substancji.

Badania *in vitro* wykazały, że głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest izoenzym CYP 3A4. Norkwetiapina powstaje i jest metabolizowana głównie przez CYP3A4.

Około 73% radioaktywności wydalone jest w moczu, a 21% w kale.

Ustalono, że kwetiapina i kilka jej metabolitów (w tym norkwetiapina) są słabymi inhibitorami aktywności ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Zahamowanie cytochromu CYP w warunkach *in vitro* 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.

Eliminacja

Okresy półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i norkwetiapiny wynoszą odpowiednio około 7 i 12 godzin.

Średnia frakcja molowa podanej dawki w postaci wolnej kwetiapiny oraz aktywnego u ludzi metabolitu norkwetiapiny wydalone w moczu wynosi <5%.

Specjalne grupy pacjentów

Płeć

Farmakokinetyka kwetiapiny nie różni się u mężczyzn i kobiet.

Osoby w wieku podeszłym

Średni klirens kwetiapiny u osób w wieku podeszłym jest około 30 do 50% mniejszy niż obserwowany u osób dorosłych w wieku od 18 do 65 lat.

Zaburzenie czynności nerek

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 m²), lecz poszczególne wartości klirensu mieściły się w prawidłowym zakresie.

Zaburzenie czynności wątroby

Średni klirens kwetiapiny w osoczu zmniejsza się o około 25% u osób ze stwierdzonym upośledzeniem czynności wątroby (stabilna marskość alkoholowa wątroby). Jako że kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby spodziewane jest zwiększenie stężenia kwetiapiny w osoczu. U tych pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki leku (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

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, znormalizowane względem dawki stężenie w osoczu substancji macierzystej, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) było na ogół podobne, jak u pacjentów dorosłych, chociaż C_{max} u dzieci miało wartości z górnej części zakresu obserwowanego 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* oraz *in vitro* badaniach służących ocenie genotoksyczności nie obserwowano genotoksycznego działania kwetiapiny. U zwierząt laboratoryjnych po dawkach mogących mieć znaczenie kliniczne obserwowano następujące zaburzenia, które dotychczas nie zostały potwierdzone w długotrwałych badaniach:

U szczurów obserwowano zmianę pigmentacji tarczycy, u małp *Cynomolgus* obserwowano hipertrofię komórek pęcherzykowych tarczycy, zmniejszenie stężenia T₃ w osoczu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek, u psów obserwowano zmętnienie rogówki i zaćmę. Zaćma/zmętnienie soczewki patrz punkt 5.1)

W badaniu toksycznego oddziaływania na zarodek i płód u królików obserwowano zwiększoną częstość występowania przykurczu łap przednich i tylnych. Efekt ten występował przy obecności wyraźnego oddziaływania leku na organizm matczynej, przejawiającego się zmniejszonym przyrostem masy ciała samicy ciężarnej. Te działania były wyraźnie widoczne przy poziomie ekspozycji samicy podobnym lub nieco większym niż występujący u ludzi przy stosowaniu maksymalnej dawki terapeutycznej. Istotność tych spostrzeżeń dla stosowania leku u ludzi jest nieznana.

W badaniu dotyczącym płodności przeprowadzonym u szczurów stwierdzono marginalne zmniejszenie płodności samców oraz ciąży urojone, przedłużające się fazy międzyrujowe, wydłużenie czasu od kohabitacji do spółkowania oraz zmniejszenie odsetka ciąż. Te efekty są związane ze zwiększeniem stężenia prolaktyny i nie mają bezpośredniego znaczenia u ludzi ze względu na różnice międzygatunkowe w zakresie hormonalnej regulacji rozrodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Powidon

Wapnia dwuwodny wodorofosforan

Celuloza mikrokrystaliczna

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza 2910

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek, żółty (E172) (tabletki 25 mg, 100 mg oraz 150 mg)

Żelaza tlenek, czerwony (E172) (tabletki 25 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/aluminium

Wielkości opakowań

Blistry:

Moc tabletki	Zawartość pudełka (opakowania)	Blistry
Tabletki 25 mg	6 tabletek	1 blister po 6 tabletek
	20 tabletek	2 blistry po 10 tabletek
	30 tabletek	3 blistry po 10 tabletek
	50 tabletek	10 blistrów po 5 tabletek
	50 tabletek	5 blistrów po 10 tabletek
	60 tabletek	6 blistrów po 10 tabletek
		12 blistrów po 5 tabletek
	100 tabletek	10 blistrów po 10 tabletek
Tabletki 100 mg, 150 mg, 200 mg oraz 300 mg	10 tabletek	1 blister po 10 tabletek
	20 tabletek	2 blistry po 10 tabletek
	30 tabletek	3 blistry po 10 tabletek
	50 tabletek	10 blistrów po 5 tabletek
	50 tabletek	5 blistrów po 10 tabletek
	60 tabletek	6 blistrów po 10 tabletek
	90 tabletek	9 blistrów po 10 tabletek
	100 tabletek	10 blistrów po 10 tabletek
	120 tabletek	12 blistrów po 10 tabletek
	180 tabletek	18 blistrów po 10 tabletek
	240 tabletek	24 blistry po 10 tabletek
		(tylko tabletki 150 mg i 300 mg)
		(tylko tabletki 150 mg i 300 mg)
3-dniowy zestaw startowy (pakiet złożony)	8 tabletek	1 blister zawierający tabletki 6 x 25 mg oraz 2 x 100 mg
4-dniowy zestaw złożony	10 tabletek	1 blister zawierający tabletki 6 x 25mg, 3 x 100 mg oraz 1 x 200 mg

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

27 kwietnia 1998

12 października 2009

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

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seroquel 25 mg tabletki powlekane
kwetiapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletka zawiera 25 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę jednowodną. Dalsze informacje są przedstawione w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

6 tabletek powlekanych
20 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Seroquel 25 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seroquel 25 mg tabletki powlekane
kvetiapina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seroquel 100 mg (lub 150 mg lub 200 mg lub 300 mg) tabletki powlekane
kwetiapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletka zawiera 100 mg (lub 150 mg lub 200 mg lub 300 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę jednowodną. Dalsze informacje są przedstawione w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek powlekanych
20 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
50 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych
120 tabletek powlekanych (tylko tabletki 150 mg oraz 300 mg)
180 tabletek powlekanych (tylko tabletki 150 mg oraz 300 mg)
240 tabletek powlekanych (tylko tabletki 150 mg oraz 300 mg)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Seroquel 100 mg (lub 150 mg lub 200 mg lub 300 mg)

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seroquel 100 mg (lub 150 mg lub 200 mg lub 300 mg) tabletki powlekane
kwetiapina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

PUDEŁKO TEKSTUROWE 3-dniowy zestaw startowy

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seroquel 25 mg oraz 100 mg tabletki powlekane
kwetiapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletka zawiera 25 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny)
Jedna tabletka zawiera 100 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę jednowodną. Dalsze informacje są przedstawione w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

8 tabletek powlekanych

Pakiet złożony

To opakowanie zawiera:
6 tabletek powlekanych po 25 mg
2 tabletki powlekane po 100 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Seroquel 25 mg oraz 100 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 3-dniowy zestaw startowy

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seroquel 25 mg oraz 100 mg tabletki
kvetiapina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Dzień 1
Dzień 2
Dzień 3
rano
wieczorem
25 mg
2x25 mg
100 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

PUDEŁKO TEKTUROWE 4-dniowy zestaw startowy

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seroquel 25 mg, 100 mg oraz 200 mg tabletki powlekane
kwetiapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletka zawiera 25 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny)
Jedna tabletka zawiera 100 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny)
Jedna tabletka zawiera 200 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę jednowodną. Dalsze informacje są przedstawione w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek powlekanych

Pakiet złożony

To opakowanie zawiera:
6 tabletek powlekanych po 25 mg
3 tabletki powlekane po 100 mg
1 tabletkę powlekaną po 200 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

<[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]>

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Seroquel 25 mg, 100 mg oraz 200 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 4-dniowy zestaw startowy

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seroquel 25 mg, 100 mg and 200 mg tabletki
kvetiapina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Dzień 1
Dzień 2
Dzień 3
Dzień 4
rano
wieczór
25 mg
2x25 mg
100 mg
200 mg

ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Seroquel 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg tabletki powlekane
Seroquel 3-dniowy zestaw startowy (pakiet złożony)
Seroquel 4-dniowy zestaw startowy

kwetiapina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Seroquel i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Seroquel
3. Jak przyjmować lek Seroquel
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Seroquel
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Seroquel i w jakim celu się go stosuje

Seroquel zawiera substancję nazywaną kwetiapiną. Należy ona do grupy leków przeciwpsychotycznych.

Seroquel jest stosowany w leczeniu kilku chorób takich, jak:

- epizody depresyjne w przebiegu choroby dwubiegunowej, kiedy pacjent odczuwa smutek, depresję, brak energii, utratę apetytu, ma poczucie winy lub nie może spać;
- mania, kiedy pacjent jest bardzo silnie podekscytowany, podniecony, pobudzony, pełen entuzjazmu lub nadmiernie aktywny lub ma zaburzoną zdolność krytycznej oceny, jest agresywny lub uciążliwy;
- schizofrenia, kiedy pacjent słyszy i widzi nierzeczywiste głosy i obrazy, przyjmuje za prawdziwe nieistniejące rzeczy, jest nadmiernie podejrzliwy, zaniepokojony, zagubiony, ma poczucie winy, jest napięty, przygnębiony.

Lekarz może zalecić stosowanie leku Seroquel, nawet wtedy, gdy samopoczucie pacjenta już się poprawi.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Seroquel

Kiedy nie przyjmować leku Seroquel:

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na kwetiapinę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Seroquel (wymienionych w punkcie 6: Inne informacje)
- jeśli pacjent przyjmuje jednocześnie:
 - o niektóre leki stosowane w zakażeniu wirusem HIV,
 - o leki z grupy azoli (stosowane w zakażeniach grzybiczych),
 - o erytromycynę lub klarytromycynę (stosowane w zakażeniach),
 - o nefazodon (stosowany w leczeniu depresji).

Jeżeli któraś z wymienionych powyżej sytuacji dotyczy pacjenta, nie należy stosować leku Seroquel. W razie wątpliwości należy poradzić się lekarza lub farmaceuty przed przyjęciem leku Seroquel.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Seroquel należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeżeli:

- Pacjent lub ktoś z członków rodziny pacjenta ma lub miał jakiegokolwiek problemy z sercem, na przykład zaburzenia rytmu serca, osłabienie mięśnia sercowego lub zapalenie mięśnia sercowego lub pacjent przyjmuje albo przyjmował jakiegokolwiek leki, które mogłyby mieć wpływ na czynność serca
- Pacjent ma niskie ciśnienie tętnicze krwi
- Pacjent przeżył udar mózgu, szczególnie, jeżeli pacjent jest w podeszłym wieku
- Pacjent ma problemy z wątrobą
- Pacjent kiedykolwiek miał napad drgawek (padaczka)
- Pacjent ma cukrzycę lub jest zagrożony rozwojem cukrzycy. W takich sytuacjach lekarz może sprawdzać stężenie cukru we krwi pacjenta podczas leczenia lekiem Seroquel
- Pacjentowi miał w przeszłości zmniejszoną liczbę krwinek białych (co mogło być lub nie spowodowane działaniem innych leków)
- Pacjent jest osobą w podeszłym wieku z otępieniem (upośledzeniem czynności mózgu). W takim przypadku leku Seroquel nie należy przyjmować, ponieważ u takich chorych leki z grupy, do której należy także Seroquel mogą zwiększać ryzyko wystąpienia udaru, a niekiedy ryzyko zgonu, u osób w podeszłym wieku z otępieniem
- U pacjenta lub w jego rodzinie występowały zakrzepy; ze stosowaniem leków takich jak ten związane jest powstawanie zakrzepów.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza jeśli po przyjęciu leku Seroquel u pacjenta występują:

- gorączka, sztywność mięśni, nadmierna potliwość, zaburzenia przytomności umysłu (stan ten jest nazywany złośliwym zespołem neuroleptycznym); może zachodzić konieczność natychmiastowego zastosowania leczenia
- mimowolne ruchy, przede wszystkim mięśni twarzy lub języka
- zawroty głowy lub dotkliwa senność; te zmiany mogą zwiększać ryzyko przypadkowego urazu (upadku) u pacjentów w podeszłym wieku
- napad drgawek (padaczka)
- długotrwały bolesny wzwód (priapizm).

Wszystkie te objawy mogą wystąpić podczas leczenia lekami z tej grupy terapeutycznej.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza jeżeli u pacjenta wystąpi:

- Łączne występowanie gorączki, objawów grypopodobnych, bólu gardła lub jakichkolwiek innych zakażeń, jako że może to być następstwo bardzo małej liczby krwinek białych we krwi, w związku z czym może być konieczne przerwanie stosowania leku Seroquel i (lub) zastosowania odpowiedniego leczenia.
- Zaparcie łącznie z utrzymującym się bólem brzucha lub uporczywe zaparcie mimo leczenia, jako że może to prowadzić do bardziej poważnej blokady jelit.

Myśli samobójcze lub nasilenie się depresji

Osoby, u których występuje depresja, mogą mieć czasami myśli o samookaleczeniu lub o popełnieniu samobójstwa. Takie objawy, czy zachowania, mogą nasilać się w początkowej fazie leczenia, gdyż wszystkie leki przeciwdepresyjne zaczynają działać po pewnym czasie, zazwyczaj po upływie dwóch tygodni, czasem później. Te myśli mogą się nasilać po nagłym odstawieniu leku. Większą skłonność do takich myśli przejawiają młode osoby dorosłe. Dane z badań klinicznych wskazują na zwiększone ryzyko myśli samobójczych i (lub) zachowań samobójczych u osób w wieku poniżej 25 lat z depresją.

Jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpią myśli samobójcze lub myśli o samookaleczeniu, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do szpitala. Pomocne może okazać się poinformowanie krewnych lub przyjaciół o depresji oraz poproszenie ich o przeczytanie tej ulotki.

Można także poprosić te osoby, aby w razie zaobserwowania u pacjenta nasilenia objawów depresji lub innych niepokojących zmian w zachowaniu powiedziały o tym pacjentowi.

Zwiększenie masy ciała

U pacjentów przyjmujących Seroquel obserwowano zwiększenie masy ciała. Pacjent samodzielnie oraz lekarz powinni regularnie sprawdzać masę ciała pacjenta.

Dzieci i młodzież

Lek Seroquel nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Seroquel a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich innych lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio.

Nie należy przyjmować leku Seroquel, jeśli pacjent przyjmuje którekolwiek spośród następujących leków:

- niektóre leki stosowane w leczeniu HIV,
- leki z grupy azoli (stosowane w zakażeniach grzybiczych),
- erytromycynę lub klarytromycynę (stosowane w zakażeniach),
- nefazodon (stosowany w leczeniu depresji).

Należy powiedzieć lekarzowi jeśli pacjent przyjmuje:

- leki przeciwpadaczkowe (takie jak fenytoina lub karbamazepina),
- leki przeciwnadciśnieniowe,
- barbiturany (leki stosowane w zaburzeniach snu),
- tiorydazynę lub sole litu (inne leki przeciwpsychotyczne),
- leki wpływające na rytm serca, na przykład leki, które mogą zaburzyć bilans elektrolitowy (zmniejszenie poziomu potasu i magnezu), takie jak leki moczopędne (powodujące zwiększenie wydalania moczu) lub niektóre antybiotyki (leki zwalczające zakażenia)
- leki, które mogą powodować zaparcie.

Przed przerwaniem leczenia jakimkolwiek lekiem skonsultować się z lekarzem.

Stosowanie leku Seroquel z pokarmem, napojami i alkoholem

- Seroquel można zażywać z pokarmem lub bez pokarmu.
- Podczas leczenia lekiem Seroquel należy zachować ostrożność w picciu napojów alkoholowych, ponieważ łączny efekt działania leku Seroquel i alkoholu może powodować senność.
- W okresie przyjmowania leku Seroquel nie należy spożywać soku grejpfrutowego. Może on wpływać na sposób działania leku.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed przyjęciem leku Seroquel. Pacjentka nie powinna przyjmować leku Seroquel podczas ciąży bez uprzedniego omówienia tej kwestii ze swoim lekarzem. Leku Seroquel nie należy przyjmować w okresie karmienia piersią.

Następujące objawy, które mogą wskazywać na zespół odstawienia mogą wystąpić u noworodków matek, które przyjmowały Seroquel w ostatnim trymestrze ciąży (ostatnich trzech miesiącach ciąży): drżenie, sztywność mięśni i (lub) osłabienie, senność, pobudzenie, zaburzenia oddychania oraz utrudnienie pobierania pokarmu. Jeżeli u dziecka pacjentki wystąpią którekolwiek z tych objawów może zachodzić konieczność skontaktowania się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Seroquel może powodować senność. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu poznania, w jaki sposób lek wpływa na organizm pacjenta.

Lek Seroquel zawiera laktozę

Seroquel zawiera laktozę, która jest rodzajem cukru. Jeśli stwierdzono u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, należy porozmawiać ze swoim lekarzem przed przyjęciem tego leku.

Wpływ na wyniku badania moczu na obecność leków

U pacjentów stosujących lek Seroquel badania moczu na obecność leków wykonywane niektórymi metodami mogą wykazywać obecność metadonu lub pewnych leków stosowanych w depresji, nazywanych trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (TCA), chociaż pacjent nie stosuje tych leków. Zaleca się wykonanie tych badań innymi metodami w celu potwierdzenia wyników.

3. Jak przyjmować lek Seroquel

Lek Seroquel należy stosować zawsze zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości, należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Dawkę początkową określi lekarz prowadzący. Dawka podtrzymująca (dawka dobową) będzie zależeć od nasilenia choroby i potrzeb danego pacjenta, lecz wynosi zwykle od 150 mg do 800 mg.

- Lek należy zażywać raz na dobę, przed snem, lub dwa razy na dobę, w zależności od tego, na jaką chorobę cierpi pacjent.
- Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.
- Tabletki można zażywać z pokarmem lub bez pokarmu.
- W okresie przyjmowania leku Seroquel nie należy spożywać soku grejpfrutowego. Może on wpływać na sposób działania leku.
- Nie należy przerywać zażywania tabletek nawet wówczas, gdy następuje poprawa samopoczucia, dopóki lekarz nie zdecyduje inaczej.

Zaburzenia czynności wątroby

Lekarz może zalecić zmianę sposobu dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Lekarz może zalecić zmianę sposobu dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Lek Seroquel nie powinien być stosowany u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Seroquel

W razie zastosowania większej dawki leku Seroquel niż przepisana przez lekarza, można odczuwać senność, zawroty głowy, nieprawidłowe bicie serca. Należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza lub zgłosić się do najbliższego szpitala. Należy zabrać tabletki Seroquel ze sobą.

Pominięcie przyjęcia leku Seroquel

Jeżeli została pominięta jedna dawka leku, należy ją zażyć jak najszybciej. Jeżeli czas pozostały do kolejnej dawki jest nieduży, należy odczekać i zażyć dawkę o tej zwykłej porze. Nie należy stosować podwójnej dawki leku w celu uzupełnienia brakującej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Seroquel

W przypadku nagłego przerwania stosowania leku Seroquel mogą wystąpić trudności w zasypianiu (bezsenność) lub może odczuwać: nudności, bóle głowy, biegunkę, wymioty, zawroty głowy lub drażliwość. Lekarz może zalecić stopniowe zmniejszanie dawki przed przerwaniem leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, Seroquel może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zawroty głowy (mogą prowadzić do upadków), ból głowy, suchość w jamie ustnej,
- senność (może ustępować podczas stosowania leku Seroquel); może prowadzić do upadków,
- objawy odstawienia (objawy, które występują po przerwaniu stosowania leku Seroquel), to znaczy trudności w zasypianiu (bezsenność), nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy lub rozdrażnienie. Zaleca się stopniowe odstawianie leku przez okres przynajmniej 1-2 tygodni
- zwiększenie masy ciała
- nieprawidłowe skurcze mięśni; może to być utrudnienie rozpoczęcia ruchu, drżenie, niepokój ruchowy lub sztywność mięśni bez bólu
- zmiany zawartości we krwi pewnych substancji tłuszczowych (triglicerydów oraz cholesterolu całkowitego)

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u do 1 na 10 pacjentów):

- przyspieszenie czynności serca,
- uczucie, że serce wali jak młot, bicie serca jest szybkie lub pauzy są w rytmie serca
- zaparcia, podrażnienia żołądka (niestrawność),
- osłabienie,
- obrzęki rąk lub nóg,
- obniżenie ciśnienia tętniczego podczas wstawania. To może powodować zawroty głowy lub omdlenia (mogą prowadzić do upadków),
- zwiększenie stężenia glukozy we krwi,
- niewyraźne widzenie,
- nietypowe sny i koszmary senne,
- zwiększenie łaknienia,
- uczucie rozdrażnienia,
- zaburzenia mowy i wypowiedzi,
- myśli samobójcze i pogorszenie depresji,
- duszność,
- wymioty (głównie u osób starszych),
- gorączka,
- zmiany stężeń hormonów tarczycy we krwi
- zmniejszenie liczby pewnych rodzajów krwinek we krwi
- zwiększenie stężeń enzymów wątrobowych mierzonych we krwi
- zwiększenie stężenia hormonu – prolaktyny we krwi; zwiększone stężenie prolaktyny może prowadzić do:
 - o nabrzmienia piersi zarówno u mężczyzn, jak i kobiet, oraz nieoczekiwanego pojawienia się mleka,
 - o braku lub nieregularnego miesiączkowania u kobiet.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u do 1 na 100 pacjentów):

- napady drgawek,
- reakcje alergiczne, takie jak krostki (bąble), obrzęk skóry i obrzęk wokół ust,
- nieprzyjemne odczucia w obrębie kończyn dolnych (określane także jako zespół niespokojnych nóg),
- utrudnione połykanie,
- mimowolne ruchy, przede wszystkim mięśni twarzy lub języka.
- zaburzenie sprawności seksualnej
- cukrzyca
- zmiana czynności elektrycznej serca widoczna w zapisie EKG (wydłużenie odstępu QT)

- wolniejsza niż normalnie akcja serca, która może występować w czasie rozpoczynania leczenia i może być związana z obniżeniem ciśnienia tętniczego i omdleniami
- utrudnienie oddawania moczu
- omdlenia (mogą prowadzić do upadków)
- zatkany nos
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych we krwi
- zmniejszenie ilości sodu we krwi

Rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u do 1 na 1000 pacjentów):

- łączne występowanie wysokiej temperatury ciała (gorączki), pocenia się, sztywności mięśni, odczucia senności lub niemal omdlenia (zaburzenie określane mianem złośliwego zespołu neuroleptycznego)
- zażółcenie skóry i gałek ocznych (żółtaczka),
- zapalenie wątroby,
- długotrwały i bolesny wzwód prącia (priapizm),
- obrzmienie piersi i nieoczekiwane wydzielanie mleka (mlekotok),
- zaburzenia cyklu miesięczkowego,
- powstawanie zakrzepów w żyłach, szczególnie kończyn dolnych (objawy obejmują obrzmienie, ból i zaczerwienienie kończyny); fragment zakrzepu może przemieścić się ze strumieniem krwi do płuc powodując ból w klatce piersiowej i utrudnienie oddychania; jeżeli pacjent zauważy którekolwiek z wymienionych objawów, powinien niezwłocznie udać się do lekarza lub szpitala,
- chodzenie, mówienie, jedzenie lub wykonywanie innych czynności przez sen,
- zmniejszenie temperatury ciała (hipotermia),
- zapalenie trzustki,
- stan (określany jako „zespół metaboliczny”) w którym występuje kombinacja 3 lub więcej spośród następujących cech: zwiększona ilość tłuszczu brzuszego, zmniejszenie „dobrego cholesterolu (HDL-C), zwiększenie rodzaju substancji tłuszczowych we krwi (triglicerydów), wysokie ciśnienie tętnicze oraz zwiększenie stężenia cukru we krwi,
- łączne występowanie gorączki, objawów grypopodobnych, ból gardła, lub obecność jakiegokolwiek innego zakażenia z bardzo małą liczbą krwinek białych we krwi (stan określany jako agranulocytoza)
- niedrożność jelit,
- zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi (substancja pochodząca z mięśni),

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u do 1 na 10000 pacjentów):

- ciężka wysypka, pęcherze lub czerwone plamy na skórze,
- ciężkie reakcje nadwrażliwości (reakcja anafilaktyczna) objawiające się trudnościami w oddychaniu lub wstrząsem,
- szybko pojawiający się obrzęk skóry, zazwyczaj dookoła oczu i ust oraz gardła (obrzęk naczynioruchowy),
- ciężkie zaburzenie z powstawaniem pęcherzy na skórze, ustach, oczach i narządach płciowych (zespół Stevensa-Johnsona),
- nieadekwatne wydzielanie hormonu, który reguluje objętość wydalanego moczu,
- rozpad włókien mięśni i ból mięśni (rabdomioliza),
- nasilenie istniejącej cukrzycy,

Częstość nieznana (częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych)

- wysypka skórna z powstawaniem nieregularnych czerwonych plam (rumień wielopostaciowy)
- ciężka, nagła reakcja alergiczna z objawami takimi jak gorączka i powstawanie pęcherzy na skórze i złuszczenie skóry (toksyczna martwica rozplywna naskórka)
- objawy odstawienia mogą wystąpić u noworodków matek, które przyjmowały lek Seroquel podczas ciąży.

Leki z klasy, do której należy również Seroquel mogą powodować zaburzenia rytmu serca, co może być niebezpieczne, a w ciężkich przypadkach może prowadzić do zgonu.

Niektóre działania niepożądane można stwierdzić wyłącznie po zbadaniu krwi w laboratorium. Należą do nich zmiany zawartości niektórych substancji tłuszczowych (triglicerydów i cholesterolu całkowitego) lub cukru we krwi, zmiany stężeń hormonów tarczycy we krwi, zwiększenie stężeń enzymów wątrobowych we krwi, zmniejszenie liczby niektórych rodzajów krwinek, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych we krwi, zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi (substancja pochodząca z mięśni), zmniejszenie zawartości sodu we krwi oraz zwiększenie stężenia we krwi jednego z hormonów - prolaktyny. Zwiększenie stężenia tego hormonu może prowadzić do:

- nabrzmienia piersi zarówno u mężczyzn, jak i kobiet, oraz nieoczekiwanego pojawienia się pokarmu (mleka),
- braku lub nieregularnego miesiączkowania u kobiet.

Lekarz może zalecić okresowe wykonanie badań kontrolnych.

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Te same działania niepożądane, które występują u pacjentów dorosłych, mogą wystąpić u dzieci i młodzieży.

Poniżej wymienione działanie niepożądane obserwowano częściej lub wyłącznie u dzieci i młodzieży:

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zwiększenie stężenia jednego z hormonów – prolaktyny we krwi. Może to w rzadkich przypadkach prowadzić do:
 - o powiększenia piersi i niespodziewanego wydzielania mleka u chłopców i dziewcząt,
 - o u dziewcząt do zaniku miesiączki lub nieregularnych miesiączek,
- zwiększenie łaknienia,
- wymioty,
- nieprawidłowe skurcze mięśni, w tym trudności w rozpoczęciu zamierzonego ruchu, drżenia, niepokoju lub sztywności mięśni bez jednoczesnego uczucia bólu,
- zwiększenie ciśnienia krwi.

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u do 1 na 10 pacjentów):

- uczucie osłabienia, omdlenie (może prowadzić do upadków)
- zatkały nos
- uczucie rozdrażnienia.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Seroquel

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować leku Seroquel po upływie terminu ważności zamieszczonego na pojemniku po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Seroquel

- Substancją czynną leku jest kwetiapina. Tabletki leku Seroquel zawierają 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg lub 300 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny).

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki: powidon, wapnia wodorofosforan, celuloza mikrokrystaliczna, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), laktoza jednowodna, magnezu stearynian

Otoczka tabletki: hypromelozę, makrogol 400, tytanu dwutlenek (E171). Tabletki 25 mg, 100 mg oraz 150 mg zawierają również żelaza tlenek żółty (E172) a tabletki 25 mg zawierają żelaza tlenek czerwony (E172).

Jak wygląda lek Seroquel i co zawiera opakowanie

Seroquel 25 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane barwy brzoskwiowej z wytłoczonym napisem SEROQUEL 25 z jednej strony

Seroquel 100 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane barwy żółtej z wytłoczonym napisem SEROQUEL 100 z jednej strony

Seroquel 150 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane barwy bladożółtej z wytłoczonym napisem SEROQUEL 150 z jednej strony

Seroquel 200 mg: okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane barwy białej z wytłoczonym napisem SEROQUEL 200 z jednej strony

Seroquel 300 mg: okrągłe tabletki w kształcie kapsuły barwy białej z napisem SEROQUEL wytłoczonym z jednej strony a liczbą 300 z drugiej strony

Wielkości opakowań po 20, 30, 50, 60 oraz 100 tabletek są zarejestrowane dla wszystkich mocy tabletek. Ponadto, dla tabletek 25 mg zarejestrowane jest opakowanie po 6 tabletek. Dla mocy tabletek 100 mg, 150 mg, 200 mg oraz 300 mg zarejestrowane są wielkości opakowań po 10 oraz po 90 tabletek. Dla tabletek 150 mg oraz 300 mg zarejestrowane są wielkości opakowań po 120, 180 oraz 240 tabletek. Dla 3-dniowego zestawu startowego zarejestrowana jest wielkość opakowania po 8 tabletek a dla 4-dniowego zestawu startowego zarejestrowana jest wielkość opakowania po 10 tabletek. Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

<[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

KRAJ	NAZWA HANDLOWA
Austria	Seroquel
Belgia	Seroquel
Cypr	Seroquel
Dania	Seroquel
Estonia	Seroquel
Finlandia	Seroquel
Niemcy	Seroquel® 25 mg Filmdtabletten,

	Seroquel® 100 mg Filmtabletten,
	Seroquel® 200 mg Filmtabletten,
	Seroquel® 300 mg Filmtabletten
Grecja	Seroquel
Islandia	Seroquel
Irlandia	Seroquel
Włochy	Seroquel
Łotwa	Seroquel
Litwa	Seroquel
Luksemburg	Seroquel
Malta	Seroquel
Holandia	Seroquel
Norwegia	Seroquel
Portugalia	Seroquel
Rumunia	Seroquel
Słowenia	Seroquel
Hiszpania	Seroquel
Szwecja	Seroquel
Wielka Brytania	Seroquel

<[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]> *[For referral procedures, as appropriate]*

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{miesiąc RRRR}>

<[Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]>

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO,
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seroquel XR, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Seroquel XR, 150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Seroquel XR, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Seroquel XR, 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Seroquel XR, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka Seroquel XR 50 mg zawiera 50 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Substancja pomocnicza: jedna tabletka zawiera 119 mg laktozy (bezwodnej)

Każda tabletka Seroquel XR 150 mg zawiera 150 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Substancja pomocnicza: jedna tabletka zawiera 71 mg laktozy (bezwodnej)

Każda tabletka Seroquel XR 200 mg zawiera 200 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Substancja pomocnicza: jedna tabletka zawiera 50 mg laktozy (bezwodnej)

Każda tabletka Seroquel XR 300 mg zawiera 300 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Substancja pomocnicza: jedna tabletka zawiera 47 mg laktozy (bezwodnej)

Każda tabletka Seroquel XR 400 mg zawiera 400 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Substancja pomocnicza: jedna tabletka zawiera 15 mg laktozy (bezwodnej)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu
Seroquel XR 50 mg: tabletki barwy brzoskwiowej z wytłoczonym napisem „XR 50” z jednej strony
Seroquel XR 150 mg: tabletki barwy białej z wytłoczonym napisem „XR 150” z jednej strony
Seroquel XR 200 mg: tabletki barwy żółtej z wytłoczonym napisem „XR 200” z jednej strony
Seroquel XR 300 mg: tabletki barwy bładożółtej z napisem „XR 300” wytłoczonym z jednej strony
Seroquel XR 400 mg: tabletki barwy białej z napisem „XR 400” wytłoczonym z jednej strony

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Seroquel XR jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu schizofrenii,
- w leczeniu choroby dwubiegunowej, w tym:
 - o epizodów maniakalnych o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej,
 - o epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej
 - o zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych lub epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej u pacjentów, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną
- w terapii wspomagającej ciężkich epizodów depresyjnych u pacjentów z dużą depresją (ang. Major Depressive Disorder, MDD), którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na monoterapię lekiem przeciwdepresyjnym (patrz punkt 5.1). Przed rozpoczęciem leczenia klinicyści powinni uwzględnić profil bezpieczeństwa leku SEROQUEL XR (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Seroquel XR należy przyjmować raz dziennie, bez pokarmu. Tabletki należy połykać w całości; nie wolno ich dzielić, żuć ani kruszyć.

Dorośli:

Leczenie schizofrenii oraz epizodów maniakalnych o umiarkowanym i ciężkim nasileniu w przebiegu choroby dwubiegunowej

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

Leczenie ciężkich epizodów depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej

Seroquel XR powinien być stosowany przed snem. Przez pierwsze cztery dni leczenia całkowite dawki dobowe wynoszą odpowiednio: 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.) i 300 mg (dzień 4.). Zalecana dawka dobową wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie obserwowano dodatkowych korzyści ze stosowania produktu w dawce 600 mg w porównaniu z dawką 300 mg (patrz punkt 5.1). W pojedynczych przypadkach korzystne może być stosowanie dawki 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być wprowadzane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu choroby dwubiegunowej. U niektórych pacjentów, w przypadku problemów wynikających z gorszej tolerancji leczenia, w badaniach klinicznych wykazano, że można rozważyć zmniejszenie dawki do minimum 200 mg.

Zapobieganie nawrotom w chorobie dwubiegunowej

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

Terapia wspomagająca w leczeniu ciężkich epizodów depresyjnych w dużej depresji (ang. MDD)

Seroquel XR powinien być stosowany przed snem. Dawka dobową na początku terapii wynosi 50 mg w dniach 1. i 2., a 150 mg w dniach 3. i 4. Działanie przeciwdepresyjne obserwowano po dawkach 150 mg i 300 mg na dobę w krótkotrwałych badaniach klinicznych w terapii wspomagającej (z amitryptyliną, bupropionem, cytalopramem, duloksetyną, escitalopramem, fluoksetyną, paroksetyną, sertralina i wenlafaksyną – patrz punkt 5.1) i po dawkach 50 mg/dobę w badaniach krótkoterminowych w monoterapii. Istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych podczas stosowania produktu w większych dawkach. Dlatego lekarz powinien zapewnić stosowanie najmniejszej skutecznej dawki, zaczynając leczenie od 50 mg/dobę. Konieczność zwiększenia dawki ze 150 do 300 mg/dobę powinna wynikać z indywidualnej oceny stanu pacjenta.

Zmiana terapii z produktu Seroquel, tabletki o natychmiastowym uwalnianiu:

W celu ułatwienia dawkowania u pacjentów stosujących produkt Seroquel o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach podzielonych możliwa jest zmiana terapii na produkt Seroquel XR w dawce równoważnej całkowitej dawce dobowej przyjmowanej raz dziennie. Konieczne może być indywidualne dostosowanie dawki leku.

Osoby w podeszłym wieku:

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

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

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

Dzieci i młodzież:

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

Zaburzenia czynności nerek:

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

Zaburzenia czynności wątroby:

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą tego produktu leczniczego.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów układu cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy wirusa 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

Ze względu na to, że istnieje kilka wskazań do stosowania produktu Seroquel XR, należy rozważyć profil bezpieczeństwa leku w odniesieniu do konkretnego rozpoznania u danego pacjenta oraz stosowanej u pacjenta dawki.

Nie ustalono długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku w terapii dodanej (wspomagającej) u pacjentów z dużą depresją, określono natomiast skuteczność i bezpieczeństwo u dorosłych pacjentów, u których stosowano lek w monoterapii (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Nie jest wskazane stosowanie kwetiapiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, gdyż nie ma danych dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej. Dane z badań klinicznych z użyciem

kwetiapiny wykazały, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa określonego u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane u dzieci i młodzieży występowały częściej niż u dorosłych (zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa oraz omdlenia) lub mogą mieć inne konsekwencje u dzieci i młodzieży (objawy pozapiramidowe i drażliwość), ponadto, wystąpiło jedno działanie niepożądane, które nie było obserwowane wcześniej w toku badań u dorosłych (zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi). U dzieci i młodzieży obserwowano również zmiany czynności gruczołu tarczowego.

Ponadto, długoterminowy wpływ leczenia kwetiapiną na bezpieczeństwo, w tym na wzrost i dojrzewanie u dzieci i młodzieży, nie był badany przez okres dłuższy niż 26 tygodni. Nie jest również znany długoterminowy wpływ leczenia na rozwój poznawczy i behawioralny.

Dane z kontrolowanych placebo badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży wykazały, że ze stosowaniem kwetiapiny było związane częstsze występowanie objawów pozapiramidowych (EPS) w porównaniu z grupą placebo u pacjentów leczonych z powodu schizofrenii, a także z powodu zaburzeń maniакаlnych oraz depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej (patrz punkt 4.8).

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja 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. W związku z tym, że poprawa może nie wystąpić po kilku pierwszych lub więcej tygodniach leczenia, pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw zwiększa się we wczesnej fazie poprawy klinicznej.

Dodatkowo lekarz prowadzący powinien uwzględnić ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym zaprzestaniu leczenia kwetiapiną, ze względu na znane czynniki ryzyka związane z leczoną chorobą.

Innym chorobom i zaburzeniom psychicznym, w leczeniu których przepisywana jest kwetiapina, również może towarzyszyć zwiększone ryzyko występowania zdarzeń związanych z próbami samobójczymi. Ponadto, z zaburzeniami tymi mogą współistnieć epizody ciężkiej depresji. Z tego względu podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy podjąć te same środki ostrożności, jakie stosuje się w toku leczenia pacjentów z ciężką depresją.

Wiadomo, że pacjenci ze zdarzeniami związanymi z próbami samobójczymi w wywiadzie lub ci przejawiający znacznego stopnia wyobrażenia samobójcze przed rozpoczęciem leczenia, są bardziej zagrożeni występowaniem myśli samobójczych lub prób samobójczych i powinni podlegać ścisłemu monitorowaniu w toku leczenia. Metaanaliza wyników kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów dorosłych z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych wśród przyjmujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu z placebo u pacjentów w wieku poniżej 25 lat.

Leczeniu farmakologicznemu, zwłaszcza we wczesnej fazie terapii oraz po zmianie dawki leku, powinien towarzyszyć ścisły nadzór i monitorowanie pacjentów, w szczególności tych bardziej zagrożonych. Należy zadbać o to, by pacjenci (a także osoby sprawujące opiekę nad pacjentami) zdawali sobie sprawę z potrzeby uważnego śledzenia zmian stanu zdrowia pod kątem jakiegokolwiek pogorszenia stanu klinicznego, zachowań lub myśli samobójczych oraz niezwykłych zmian w zachowaniu, a także natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w razie ich wystąpienia.

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

związanych z próbami samobójczymi u młodych pacjentów dorosłych (w wieku poniżej 25 lat) wynosiła 2,1% (3/144) w przypadku kwetiapiny i 1,3% (1/75) w przypadku placebo.

Ryzyko zaburzeń metabolicznych

Uwzględniając obserwowane ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmian masy ciała, stężenia glukozy we krwi (patrz Hiperglikemia) oraz lipidów, które stwierdzano w toku badań klinicznych, podczas rozpoczynania leczenia powinny być oceniane parametry metaboliczne pacjentów, a podczas leczenia powinny być regularnie wykonywane badania kontrolne pod kątem ewentualnych zmian tych parametrów. W razie pogorszenia tych parametrów, należy postępować odpowiednio do stanu klinicznego pacjenta (patrz również punkt 4.8).

Objawy pozapiramidowe

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych ze stosowaniem kwetiapiny była związana zwiększona częstość występowania objawów pozapiramidowych (ang. *Extrapyramidal Syndrome* EPS) w porównaniu z placebo, u pacjentów dorosłych leczonych z powodu ciężkich epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej oraz z powodu dużej depresji (patrz punkty 4.8 oraz 5.1).

Ze stosowaniem kwetiapiny związane było występowanie akatyzi, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub denerwującym niepokojem ruchowym i przymusem poruszania się, czemu często towarzyszyła niemożność siedzenia lub stania w spokojnym bezruchu. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego zaburzenia jest największe w pierwszych kilku tygodniach leczenia. U pacjentów, u których pojawiają się takie objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.

Dyskinezy późne

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

Senność i zawroty głowy

Z leczeniem kwetiapiną jest związane występowanie senności i podobnych objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej oraz dużą depresją (MDD) objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych 3 dni leczenia i przeważnie miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Pacjenci, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt podczas pierwszych co najmniej 2 tygodni od wystąpienia senności lub do czasu poprawy i może być potrzebne rozważenie przerwania leczenia.

Niedociśnienie ortostatyczne

Z leczeniem kwetiapiną jest związane występowanie niedociśnienia ortostatycznego oraz towarzyszące mu zawroty głowy (patrz punkt 4.8), które – podobnie jak senność – pojawiają się zwykle w początkowym okresie zwiększania dawki do poziomu podtrzymującego. Może to zwiększać częstość przypadkowych urazów (upadek), szczególnie u pacjentów w wieku podeszłym. Z tego względu pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności do czasu poznania potencjalnych efektów działania tego produktu.

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. Jeśli wystąpi niedociśnienie ortostatyczne, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wolniejsze jej zwiększanie, szczególnie u pacjentów ze współistniejącą w tle chorobą układu krążenia.

Napady padaczki

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy częstości napadów padaczki u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Nie są dostępne żadne dane dotyczące częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów z zaburzeniami drgawkowymi w

wywiadzie. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z padaczką w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego jest związane z leczeniem lekami przeciwpsychotycznymi, w tym również kwetiapiną (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 kwetiapiną i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia i agranulocytoza

W badaniach klinicznych kwetiapiny zgłaszano 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 zjawiska od dawki. W praktyce klinicznej w okresie porejestacyjnym w niektórych przypadkach nastąpił zgon. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka są mała liczba leukocytów przed rozpoczęciem leczenia oraz wywołana przez leki neutropenia w wywiadzie. Jednakże, w niektórych przypadkach neutropenia wystąpiła u pacjentów bez wcześniejszych czynników ryzyka. Należy przerwać leczenie kwetiapiną, jeśli liczba neutrofilów wynosi $<1,0 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjenta w celu wykrycia wczesnych oznak i objawów infekcji oraz kontrolować liczbę neutrofilów (aż do czasu, gdy ich liczba zwiększy się do ponad $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

Neutropenię należy wziąć pod uwagę u pacjentów z zakażeniem lub gorączką, szczególnie gdy brak oczywistych czynników predysponujących; w takich przypadkach należy stosować odpowiednie postępowanie, zależne od stanu klinicznego pacjenta.

Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie wystąpienia oznak/objawów mogących odpowiadać agranulocytozie lub zakażeniu (tj. gorączki, osłabienia, sennieści lub bólu gardła) w dowolnym czasie podczas leczenia produktem Seroquel. U takich pacjentów należy natychmiast sprawdzić liczbę krwinek białych (WBC) oraz bezwzględną liczbę leukocytów obojętnochłonnych (ANC), szczególnie gdy nie ma czynników predysponujących.

Interakcje

Patrz także punkt 4.5

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny z silnymi induktorami enzymów wątrobowych, takimi jak karbamazepina lub fenytoina, znacząco zmniejsza stężenie kwetiapiny w osoczu, co może wpływać na skuteczność leczenia kwetiapiną. U pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe, leczenie kwetiapiną można rozpocząć tylko, gdy w opinii lekarza korzyści wynikające z leczenia kwetiapiną przewyższają 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).

Masa ciała

U pacjentów leczonych kwetiapiną zgłaszano występowanie zwiększenia masy ciała; u pacjentów należy kontrolować masę ciała i stosować postępowanie odpowiednie klinicznie, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego (patrz punkty 4.8 oraz 5.1).

Hiperglikemia

Hiperglikemia i (lub) wystąpienie lub zaostrzenie objawów cukrzycy, sporadycznie związane z kwasicą ketonową lub śpiączką były zgłaszane rzadko; w niektórych przypadkach nastąpił zgon pacjenta (patrz punkt 4.8). Niekiedy obserwowano wcześniejsze zwiększenie masy ciała, które może być czynnikiem predysponującym. Zalecane jest stosowne monitorowanie kliniczne, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia przeciwpsychotycznego. Pacjenci leczeni dowolnym lekiem przeciwpsychotycznym, także kwetiapiną, powinni być obserwowani pod kątem występowania oznak i objawów hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą

lub z czynnikami ryzyka cukrzycy powinni być regularnie monitorowani pod kątem pogorszenia kontroli glikemii. Należy prowadzić regularne pomiary masy ciała.

Lipidy

W badaniach klinicznych z kwetiapiną obserwowano zwiększenie stężenia triglicerydów, cholesterolu LDL oraz cholesterolu całkowitego, a także zmniejszenie stężenia frakcji HDL (patrz punkt 4.8). W razie zmian stężenia lipidów należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną.

Wydłużenie odstępu QT

Podczas badań klinicznych oraz stosowania kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie stwierdzono związku między stosowaniem kwetiapiny a występowaniem przetrwałego wydłużenia odstępu QT. W praktyce porejestracyjnej zgłaszano występowanie wydłużenia odstępu QT podczas stosowania kwetiapiny w dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8) oraz po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana u pacjentów z chorobami układu krążenia lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy też zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT lub jednocześnie 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).

Kardiomiopatia i zapalenie mięśnia sercowego

Kardiomiopatię i zapalenie mięśnia sercowego zgłaszano w toku badań klinicznych oraz w praktyce porejestracyjnej, jednakże nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego ich występowania ze stosowaniem kwetiapiny. Leczenie kwetiapiną należy poddać ponownej analizie u pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii lub zapalenia mięśnia sercowego.

Ostre objawy odstawienia

Po nagłym zaprzestaniu podawania kwetiapiny opisywano ostre objawy odstawienia, takie jak bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i rozdrażnienie. Dlatego zaleca się stopniowe odstawianie kwetiapiny przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych

Kwetiapina nie jest zatwierdzona do leczenia pacjentów z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych.

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

Meta-analiza danych dotyczących 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 tej samej grupie pacjentów (n=710, średnia wieku 83 lata, grupa wiekowa 56-99 lat) śmiertelność w grupie leczonej produktem Seroquel wynosiła 5,5% versus 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 w podeszłym wieku z zespołami otępiennymi, a stosowaniem kwetiapiny.

Zaburzenia połykania

Podczas leczenia kwetiapiną zgłaszano występowanie zaburzeń połykania (patrz punkt 4.8). Kwetiapina powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów zagrożonych wystąpieniem zachłystowego zapalenia płuc.

Zaparcie stolca i niedrożność jelit

Zaparcie stanowi czynnik ryzyka wystąpienia niedrożności jelit. Podczas leczenia kwetiapiną zgłaszano występowanie zaparcia i niedrożności jelit (patrz punkt 4.8), w tym również przypadki śmiertelne u pacjentów bardziej narażonych na wystąpienie niedrożności jelit, między innymi u tych, którzy przyjmują równolegle liczne leki zmniejszające motorykę jelit i (lub) którzy nie są w stanie zgłosić objawów zaparcia. U pacjentów z niedrożnością jelit należy stosować ściśle monitorowanie stanu klinicznego i pilne działania terapeutyczne.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Pacjenci leczeni lekami przeciwpsychotycznymi często zgłaszają się z nabytymi czynnikami ryzyka ŻChZZ, wszystkie możliwe czynniki ryzyka ŻChZZ należy zidentyfikować przed i podczas leczenia kwetiapiną i podjąć odpowiednie kroki zapobiegawcze.

Zapalenie trzustki

Przypadki zapalenia trzustki zgłaszano w toku badań klinicznych oraz w porejestracyjnej praktyce klinicznej. Wśród doniesień z praktyki porejestracyjnej, choć nie we wszystkich przypadkach występowały czynniki ryzyka, u wielu pacjentów wykazano czynniki, o których wiadomo, że sprzyjają rozwojowi zapalenia trzustki, takie jak zwiększone stężenie triglicerydów (patrz punkt 4.4), kamica żółciowa oraz spożywanie alkoholu.

Dodatkowe informacje

Dane dotyczące stosowania jednocześnie kwetiapiny i kwasu walproinowego lub soli litu w ostrych epizodach manii o umiarkowanym i ciężkim nasileniu są ograniczone; jednakże terapia skojarzona była dobrze tolerowana (patrz punkt 4.8 i 5.1). Z danych wynika, że w 3. tygodniu występuje działanie addycyjne.

Laktoza

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na oddziaływanie kwetiapiny na ośrodkowy układ nerwowy, należy zachować ostrożność podczas stosowania kwetiapiny w skojarzeniu z innymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy oraz z alkoholem.

Głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest CYP 3A4. W badaniu nad interakcjami przeprowadzonym u zdrowych ochotników, jednoczesne 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 spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia kwetiapiną.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dawek wielokrotnych, prowadzonych w celu oceny 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 według 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 terapii kwetiapiną.

Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (innego leku indukującego enzymy mikrosomalne) powodowało bardzo znaczne zwiększenie klirensu kwetiapiny, o około 450%. U pacjentów przyjmujących leki indukujące enzymy wątrobowe leczenie kwetiapiną można rozpocząć tylko, jeśli w opinii lekarza korzyść z zastosowania kwetiapiny przewyższa ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne, aby każda zmiana stosowania leku indukującego enzymy wątrobowe odbywała się stopniowo, a jeśli zachodzi taka potrzeba, aby 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 oraz 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 kwetiapiną.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu klinicznym soli litu i produktu SEROQUEL XR versus placebo i produkt SEROQUEL XR u pacjentów dorosłych z ostrym zespołem maniakalnym, w grupie przyjmującej sole litu łącznie z kwetiapiną odnotowano większą częstość zdarzeń związanych z zaburzeniem czynności układu pozapiramidowego (w szczególności drżenia), senności oraz zwiększenia masy ciała niż w grupie przyjmującej kwetiapinę łącznie z placebo (patrz punkt 5.1).

W wypadku jednoczesnego stosowania kwasu walproinowego i kwetiapiny farmakokinetyka nie zmienia się w stopniu klinicznie istotnym. Badanie retrospektywne dzieci i młodzieży przyjmujących walproinian, kwetiapinę lub oba te leki wykazało większą częstość leukopenii i neutropenii w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu z każdą z grup monoterapii.

Nie prowadzono formalnych 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 odstęg QT.

Zgłaszano przypadki fałszywie dodatniego wyniku testu immunoenzymatycznego dla metadonu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów, którzy zażywali kwetiapinę. Zaleca się potwierdzenie wątpliwego wyniku przez wykonanie odpowiedniego badania chromatograficznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Pierwszy trymestr

Umiarkowana liczba opublikowanych danych na temat ciąży z ekspozycją na kwetiapinę (tj. od 300 do 1000 zakończonych ciąży), w tym raporty indywidualne oraz niektóre badania obserwacyjne, nie wskazują na istnienie zwiększonego ryzyka wystąpienia wad u dziecka w związku ze stosowanym leczeniem. Jednakże, na podstawie wszystkich dostępnych danych nie można wyciągnąć ostatecznego wniosku na ten temat. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne oddziaływanie na rozród (patrz punkt 5.3). Z tego względu kwetiapina powinna być stosowana w ciąży tylko, jeżeli korzyści z jej stosowania usprawiedliwiają narażenie płodu na potencjalne zagrożenia.

Trzeci trymestr

U noworodków matek, które w trzecim trymestrze ciąży stosowały leki przeciwpsychotyczne (w tym kwetiapinę), mogą wystąpić działania niepożądane, w tym: objawy pozapiramidowe i (lub) objawy

odstawienia o różnym nasileniu i czasie trwania. Zgłaszano występowanie pobudzenia, hipertonii, hipotonii, drżenia, senności, niewydolności oddechowej lub zaburzeń pobierania pokarmu. W związku z tym noworodki powinny być ściśle monitorowane.

Karmienie piersią

W oparciu o bardzo ograniczone dane z opublikowanych doniesień na temat wydzielania kwetiapiny do mleka kobiecego, wielkość wydalania kwetiapiny z mlekiem podczas jej stosowania w dawkach terapeutycznych wydaje się niespójna. Ze względu na brak solidnych danych, decyzję o tym, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać terapię produktem Seroquel XR, należy podjąć uwzględniając korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z leczenia kwetiapiną.

Płodność

Oddziaływanie kwetiapiny na płodność u ludzi nie było badane. U szczurów obserwowano efekty związane ze zwiększonym stężeniem prolaktyny we krwi, lecz wyniki te nie są bezpośrednio istotne w odniesieniu do ludzi (patrz punkt 5.3 Dane przedkliniczne).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kwetiapina wywiera wpływ na czynność ośrodkowego układu nerwowego, zatem może zaburzać wykonywanie czynności, które wymagają pełnej sprawności psychicznej. Należy poinformować pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali urządzeń mechanicznych w ruchu, dopóki nie jest znana indywidualna wrażliwość pacjenta na lek i jego działania niepożądane.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia kwetiapiną ($\geq 10\%$), to: senność, zawroty głowy, ból głowy, suchość błony śluzowej jamy ustnej, objawy odstawienia, zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (szczególnie frakcji LDL), zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie zawartości hemoglobiny oraz objawy ze strony układu pozapiramidowego.

Częstości występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem kwetiapiny podano poniżej (Tabela 1), zgodnie z zaleceniami CIOMS III Working Group 1995.

Tabela 1. Działania niepożądane związane z leczeniem kwetiapiną

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowana jest następująco: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), Bardzo rzadko ($< 1/10000$) oraz Częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Klasa układów narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszona zawartość hemoglobiny ²²	Leukopenia ^{1, 28} , zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie liczby eozynofilów ²⁷	Małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszenie liczby płytek krwi ¹³	Agranulocytoza ²⁶		Neutropenia ¹
Zaburzenia układu odpornościowego			Nadwrażliwość (w tym alergiczne reakcje skórne)		Reakcja anafilaktyczna ⁵	

Klasa układów narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu wewnątrzwydzielniczego</i>		Hiperprolaktynemia ¹⁵ , zmniejszenie stężenia całkowitej T ₄ ²⁴ , zmniejszenie stężenia wolnej T ₄ ²⁴ , zmniejszenie stężenia całkowitej T ₃ ²⁴ , zwiększenie stężenia TSH ²⁴	Zmniejszenie stężenia wolnej T ₃ ²⁴ , niedoczynność tarczycy ²¹		Nieadekwatne wydzielanie hormonu antydiuretycznego	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy ^{10,30} Zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (szczególnie frakcji LDL) ^{11,30} Zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji HDL ^{17,30} , Zwiększenie masy ciała ^{8,30}	Zwiększenie łaknienia, Zwiększenie stężenia glukozy we krwi do poziomu hiperglikemii ^{6,30}	Hiponatremia ¹⁹ , Cukrzyca ^{1,5}	Zespół metaboliczny ²⁹	Zaostrzenie istniejącej cukrzycy	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Dziwaczne sny i koszmary senne, Wyobrażenia samobójcze i zachowania samobójcze ²⁰		Somnambulizm oraz pokrewne reakcje takie jak mówienie przez sen oraz zaburzenia odżywiania związane ze snem		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Zawroty głowy ^{4,16} , senność ^{2,16} , ból głowy, objawy pozapiramidowe ^{1,21}	Dyzartria	Padaczka (napady drgawkowe) ¹ , Zespół niespokojnych nóg, Dyskinezje późne ^{1,5} , Omdlenie ^{4,16}			
<i>Zaburzenia serca</i>		Częstoskurcz ⁴ , Kołatanie serca ²³	Wydłużenie odstępu QT ^{1,12,18} Rzadkoskurcz ³²			

Klasa układów narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia oka</i>		Niewyraźne widzenie				
<i>Zaburzenia naczyń i naczyń</i>		Niedociśnienie ortostatyczne ^{4,16}		Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa ¹		
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		Duszność ²³	Zapalenie błony śluzowej nosa			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Suchość w jamie ustnej	Zaparcie, niestrawność, wymioty ²⁵	Zaburzenia połykania ⁷	Zapalenie trzustki ¹ , Niedrożność jelit		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy ³ , Zwiększenie stężenia gamma-GT w surowicy ³	Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AST) w surowicy ³	Żółtaczka ⁵ , Zapalenie wątroby		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>					Obrzęk naczyń i naczyń ⁵ , Zespół Stevensa-Johnsona ⁵	Toksyczna rozplywna martwica naskórki, Rumień wielopostaciowy
<i>Zaburzenia mięśni, kości i tkanki łącznej</i>					Rabdomioliza	
<i>Zaburzenia nerek i układu moczowego</i>			Zatrzymanie moczu			
<i>Ciąża, poród i stan okołoporodowy</i>						Noworodkowy zespół odstawienia ³¹

Klasa układów narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			Zaburzenie sprawności seksualnej	Priapizm, mlekotok, obrzęk piersi, zaburzenia cyklu miesięczkowego		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Objawy odstawienia ^{1,9}	Łagodna astenia (osłabienie), obrzęki obwodowe, drażliwość, wysoka gorączka		Złośliwy zespół neuroleptyczny ¹ , hipotermia		
<i>Wyniki badań</i>				Zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi ¹⁴		

- (1) patrz punkt 4.4
- (2) Senność może wystąpić zwykle podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia i zazwyczaj ustępuje w trakcie dalszego stosowania kwetiapiny.
- (3) Obserwowano bezobjawowe zwiększenie (odchylenie od normy do >3-krotności górnej granicy normy w dowolnym momencie) aktywności aminotransferaz (ALT, AST) lub GGTP u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Zwiększenie to zwykle ustępowało w trakcie dalszego 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) Częstość występowania tych działań niepożądanych wyliczono tylko na podstawie danych uzyskanych po wprowadzeniu leku do obrotu.
- (6) 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.
- (7) 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.
- (8) W oparciu o >7% zwiększenie masy ciała w porównaniu z wyjściową. Występuje zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia u dorosłych.
- (9) Najczęściej występującymi objawami odstawienia obserwowanymi w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, uczucie zawrotu głowy i drażliwość. Częstość ich występowania zmniejszała się znacząco po tygodniu od zaprzestania leczenia.
- (10) Stężenie triglicerydów >200 mg/ml ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacjenci <18 lat) przynajmniej w jednym badaniu.
- (11) Stężenie cholesterolu ≥ 240 mg/ml ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacjenci ≥ 18 lat) lub ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pacjenci <18 lat) przynajmniej w jednym badaniu. Zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o ≥ 30 mg/ml ($\geq 0,769$ mmol/l) obserwowano bardzo często. Średnia zmiana u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie, wyniosła 41,7 mg/ml ($\geq 1,07$ mmol/l).
- (12) Patrz tekst poniżej.
- (13) Liczba płytek $\leq 100 \times 10^9/l$ przynajmniej w jednym badaniu.
- (14) Na podstawie danych z raportów z badań klinicznych dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych, odnoszących się do zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi niezwiązanego z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.
- (15) Stężenia prolaktyny (pacjenci >18 roku życia): >20 $\mu\text{g/l}$ (>869,56 mmol/l) mężczyźni; >30 $\mu\text{g/l}$ (>1304.34 mmol/l) kobiety w każdym wieku.

- (16) Mogą prowadzić do upadków.
- (17) Cholesterol frakcji HDL: <40 mg/ml (1,025 mmol/l) u mężczyzn; <50 mg/ml (1,282 mmol/l) u kobiet w dowolnym czasie.
- (18) Częstość występowania u pacjentów, 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 częstość występowania u pacjentów, u których nastąpiło znaczące klinicznie zwiększenie odstępu, są porównywalne z wynikiem w grupie placebo.
- (19) Zmiana od >132 mmol/l do ≤132 mmol/l co najmniej w jednym badaniu.
- (20) Przypadki wyobrażeń oraz zachowań samobójczych były zgłaszane podczas leczenia kwetiapiną lub wkrótce po przerwaniu leczenia (patrz punkty 4.4 oraz 5.1).
- (21) Patrz punkt 5.1.
- (22) Zmniejszenie zawartości hemoglobiny do ≤13 g/dl (8,07 mmol/l) u mężczyzn; do ≤12 g/dl (7,45 mmol/l) u kobiet co najmniej w jednym pomiarze występowało u 11% pacjentów przyjmujących kwetiapinę we wszystkich badaniach obejmujących otwarte leczenie przedłużone. U tych pacjentów średnie maksymalne zmniejszenie zawartości hemoglobiny w dowolnym momencie wynosiło -1,50 g/dl.
- (23) Te zgłoszenia często miały miejsce w sytuacji, gdy występowały częstoskurcz, zawroty głowy, niedociśnienie ortostatyczne i (lub) współistniejąca uprzednio choroba układu krążenia lub układu oddechowego.
- (24) Na podstawie odchyień od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany całkowitej T₄, wolnej T₄, całkowitej T₃ oraz wolnej T₃ są definiowane jako <0,8 x dolnej granicy normy (pmol/l), a zmiana stężenia TSH jako >5 mIU/l w dowolnym momencie.
- (25) Na podstawie zwiększonej częstości występowania wymiotów u pacjentów w wieku podeszłym (w wieku ≥65 lat).
- (26) Na podstawie zmiany liczby neutrofilów od ≥1,5 x 10⁹/l w warunkach wyjściowych do <0,5 x 10⁹/l w dowolnym momencie podczas leczenia oraz na podstawie pacjentów z ciężką neutropenią (<0,5 x 10⁹/l) oraz wystąpienia zakażenia w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny (patrz punkt 4.4).
- (27) Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany liczby eozynofiliów są definiowane jako >1 x 10⁹ komórek/l w dowolnym momencie.
- (28) Na podstawie zmian od prawidłowej wartości wyjściowej do potencjalnie istotnej klinicznie wartości w dowolnym momencie po stanie wyjściowym we wszystkich badaniach klinicznych. Zmiany liczby krwinek białych (WBC) są definiowane jako ≤3 x 10⁹/l w dowolnym momencie.
- (29) Na podstawie raportów o działaniach niepożądanych dotyczących zespołu metabolicznego w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny.
- (30) U niektórych pacjentów w toku badań klinicznych obserwowano pogorszenie więcej niż jednego czynnika metabolicznego, którymi są masa ciała, stężenie glukozy we krwi oraz stężenie lipidów we krwi (patrz punkt 4.4).
- (31) Patrz punkt 4.6.
- (32) Może wystąpić podczas lub krótko po rozpoczęciu leczenia i może mu towarzyszyć niedociśnienie oraz (lub) omdlenie. Częstość na podstawie raportów działań niepożądanych odnoszących się do bradykardii w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny.

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

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tych samych działań niepożądanych, które opisano powyżej u dorosłych. Poniżej podsumowano działania niepożądane, które występują częściej u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) niż u pacjentów dorosłych lub których nie stwierdzono u pacjentów dorosłych.

Tabela 2. Działania niepożądane u dzieci i młodzieży związane z leczeniem kwetiapiną, które występują częściej niż u dorosłych lub nie były obserwowane w populacji pacjentów dorosłych

Częstość występowania działań niepożądanych określona jest jako: 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).

Klasa układów narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia układu wewnątrzwydzielniczego	Zwiększenie stężenia prolaktyny ¹	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie łaknienia	
Zaburzenia układu nerwowego	Objawy pozapiramidowe ^{3, 4}	Omdlenie
Zaburzenia naczyniowe	Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi ²	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Drażliwość ³

- (1) Stężenia prolaktyny (pacjenci <18 roku życia): >20 µg/l (>869,56 mmol/l) u mężczyzn; >26 µg/l (>1130,428 mmol/l) u kobiet w każdym wieku. Zwiększenie stężenia prolaktyny do >100 µg/l wystąpiło u mniej niż 1% pacjentów.
- (2) Na podstawie zmian powyżej klinicznie istotnych progów (przyjętych za kryteriami National Institutes of Health) lub zwiększenia o >20 mmHg w odniesieniu do ciśnienia skurczowego lub o >10 mmHg w odniesieniu do ciśnienia rozkurczowego podczas dowolnego pomiaru w dwóch ostrych (3-6 tygodni) badaniach kontrolowanych placebo u dzieci i młodzieży w porównaniu z pacjentami dorosłymi.
- (3) 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) Patrz punkt 5.1.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Ogólnie rzecz biorąc, zgłaszane oznaki i objawy związane z przedawkowaniem kwetiapiny wynikały z nadmiernego nasilenia znanych efektów farmakologicznych substancji czynnej i były to: senność i uspokojenie, częstoskurcz i niedociśnienie tętnicze.

Przedawkowanie może prowadzić do wydłużenia odstępu QT, drgawek, stanu padaczkowego, rozpadu mięśni prądkowanych, niewydolności oddechowej, zatrzymania moczu, splątania, zespołu majaczeniowego i (lub) pobudzenia psychicznego, śpiączki oraz zgonu. Pacjenci ze współistniejącą uprzednio ciężką chorobą układu krążenia mogą być bardziej narażeni na wystąpienie efektów przedawkowania (patrz punkt 4.4, Niedociśnienie ortostatyczne).

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie istnieje swoista odtrutka dla kwetiapiny. W razie ciężkiego zatrucia, należy uwzględnić możliwość zastosowania 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.

Na podstawie informacji w publicznie dostępnych źródłach wiadomo, że pacjenci z zespołem majaczeniowym i pobudzeniem oraz ewidentnym zespołem antycholinergicznym mogą być leczeni fizostyginą 1-2 mg (ze stosowaniem ciągłego monitorowania EKG). Nie jest to zalecane jako leczenie standardowe, ze względu na potencjalny ujemny wpływ fizostygminy na przewodnictwo wewnątrzsercowe. Fizostygmina może być stosowana, jeżeli u pacjenta nie występują żadne nieprawidłowości w zapisie EKG. Nie należy stosować fizostygminy w razie zaburzeń rytmu, dowolnego stopnia bloku serca lub poszerzenia zespołu QRS.

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 aktywnego.

W wypadkach przedawkowania kwetiapiny odporne na leczenie niedociśnienie tętnicze powinno być leczone z zastosowaniem odpowiednich procedur, takich jak podawanie dożylnych płynów oraz (lub) leków sympatomimetycznych. Należy unikać stosowania epinefryny i dopaminy, ponieważ pobudzenie receptorów beta-adrenergicznych może pogłębić niedociśnienie w warunkach wywołanej przez kwetiapinę blokady receptorów alfa-adrenergicznych.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i obecny w osoczu u człowieka jej aktywny metabolit, norkwetiapina, działają na wiele receptorów neuroprzekaźników. Kwetiapina i norkwetiapina mają powinowactwo do receptorów serotoninergricznych (5HT₂) w mózgu oraz do receptorów dopaminergicznych (D₁ i D₂). 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 antagonistyczne wobec receptorów 5HT₂ niż na receptory D₂. Kwetiapina i norkwetiapina nie wykazują zauważalnego powinowactwa do receptorów benzodiazepinowych, lecz mają duże powinowactwo do receptorów histaminergicznych oraz α1-adrenergicznych, umiarkowane powinowactwo do receptorów α2-adrenergicznych oraz umiarkowane do dużego powinowactwa do szeregu receptorów muskarynowych. Hamowanie przez norkwetiapinę czynnika transportującego norepinefrynę (NET) oraz jej częściowe oddziaływanie agonistyczne na receptory 5HT_{1A} może przyczyniać się do skuteczności terapeutycznej produktu Seroquel XR, jako leku przeciwdepresyjnego.

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 D₂.

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 D₂. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie kateleptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptory dopaminowy D₂. Podczas przewlekłego stosowania kwetiapina wybiórczo

hamuje przewodnictwo w neuronach układu limbicznego, wywołując blokadę depolaryzacyjną szlaku mezo limbicznego, 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 haloperydolu lub nie otrzymujących wcześniej leków. (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia

Skuteczność produktu Seroquel XR w leczeniu schizofrenii została wykazana w jednym 6-tygodniowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo u pacjentów ze schizofrenią spełniających kryteria DSM-IV oraz w jednym kontrolowanym czynnym komparatorem badaniu klinicznym u pacjentów ze stabilną schizofrenią, w którym produkt Seroquel w postaci tabletki o natychmiastowym uwalnianiu zamieniono na Seroquel XR.

W badaniu kontrolowanym placebo, pierwszorzędnym punktem końcowym badania była zmiana punktacji łącznej według skali PANSS w momencie ukończenia badania w porównaniu do wartości wyjściowej. Stosowanie produktu Seroquel XR w dawkach 400 mg/dobę, 600 mg/dobę i 800 mg/dobę skutkowało istotną statystycznie poprawą objawów psychiatrycznych w porównaniu z placebo. Działanie to było większe w przypadku stosowania dawek 600 mg i 800 mg niż dawki 400 mg. W 6-tygodniowym kontrolowanym czynnym komparatorem badaniu klinicznym oceniającym zmianę leczenia z terapii produktem o natychmiastowym uwalnianiu na postać o przedłużonym uwalnianiu, pierwszorzędnym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, u których obserwowano brak skuteczności, np. którzy przegrali udział w badaniu z powodu braku skuteczności lub dla których łączna punktacja w skali PANSS zwiększyła się o 20% lub więcej od wizyty randomizacyjnej do którejkolwiek z wizyt w badaniu. U pacjentów, których stan ustabilizowano stosując produkt Seroquel w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawkach od 400 do 800 mg, skuteczność leczenia była utrzymana po zmianie na równorzędną dawkę dobową produktu Seroquel XR stosowaną raz na dobę.

W długotrwałym badaniu klinicznym ustabilizowanych pacjentów ze schizofrenią pozostających przez 16 tygodni na terapii podtrzymującej produktem Seroquel XR, produkt ten wykazał większą skuteczność w zapobieganiu nawrotom niż placebo. Szacowane ryzyko nawrotu po 6 miesiącach leczenia wynosiło 14,3% w grupie leczonej produktem Seroquel XR w porównaniu do 68,2% w grupie otrzymującej placebo. Średnia dawka leku stosowana w badaniu wynosiła 669 mg. Podczas leczenia produktem Seroquel XR przez okres do 9 miesięcy (mediana 7 miesięcy) nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych. Szczególnie podczas długotrwałego stosowania produktu Seroquel XR nie wzrosła liczba zgłaszanych działań niepożądanych dotyczących zespołu pozapiramidowego i wzrostu masy ciała.

Choroba dwubiegunowa

W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano Seroquel w monoterapii w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, wykazał on większą skuteczność niż placebo w redukcji objawów maniakalnych po 3 i po 12 tygodniach leczenia. Znamienne większą skuteczność produktu Seroquel XR w porównaniu z placebo wykazano w dodatkowym 3-tygodniowym badaniu. Seroquel XR był podawany w dawkach z zakresu od 400 do 800 mg/dobę, a średnia dawka wynosiła 600 mg/dobę. Dane dotyczące stosowania produktu Seroquel z walproinianem sodu lub solami litu w leczeniu ostrych, umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych przez 3 oraz 6 tygodni są ograniczone, jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez pacjentów. Dane z badań klinicznych wykazały, iż po 3 tygodniach występuje efekt addytywny. Drugie badanie kliniczne nie wykazało efektu addytywnego po 6 tygodniach leczenia.

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

W dodatkowych 4 badaniach klinicznych dotyczących stosowania kwetiapiny, podczas 8-tygodniowej terapii u pacjentów z epizodami depresji o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, w przebiegu choroby dwubiegunowej typu I i II, stosowanie produktu Seroquel w dawce 300 mg i 600 mg, było znamienne skuteczniejsze niż placebo w odniesieniu do istotnych miar wyników: średniej poprawy według skali MADRS i odpowiedzi zdefiniowanej jako co najmniej 50% poprawa łącznej punktacji w skali MADRS w porównaniu do wartości wyjściowych. Nie stwierdzono różnicy w wielkości odpowiedzi pomiędzy grupami pacjentów otrzymujących Seroquel w dawkach odpowiednio 300 mg oraz 600 mg.

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

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

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem soli litu oraz produktu SEROQUEL XR versus placebo oraz SEROQUEL XR u pacjentów dorosłych z ostrym stanem maniakalnym, różnica w YMRS pomiędzy grupą przyjmujących dodatkowo sole litu a grupą przyjmującą dodatkowo placebo wyniosła 2,8 punktu, a różnica odsetków pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (odpowiedź określono jako 50% poprawę YMRS względem wartości wyjściowej), wyniosła 11% (79% w grupie soli litu vs. 68% w grupie placebo).

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

Ciężkie epizody depresyjne w (MDD)

Dwa krótkotrwałe (6-tygodniowe) badania obejmowały pacjentów, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź na przynajmniej jeden lek przeciwdepresyjny. Seroquel XR w dawkach 150 mg i 300 mg/dobę, podawany jako terapia wspomagająca do stosowanego leczenia przeciwdepresyjnego (amitryptylina, bupropion, cytalopram, duloksetyna, escitalopram, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina lub wenlafaksyna) wykazał przewagę nad monoterapią lekiem przeciwdepresyjnym w łagodzeniu objawów depresyjnych, ocenioną na podstawie poprawy łącznej punktacji w skali MADRS (zmiana średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów [LS] vs. placebo: 2-3,3 punktu).

Nie oceniono długoterminowej skuteczności ani bezpieczeństwa terapii dodanej u pacjentów z MDD. Jednakże, długoterminowa skuteczność oraz bezpieczeństwo monoterapii zostały ocenione u pacjentów dorosłych (patrz niżej).

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

W trzech z czterech krótkoterminowych (do 8 tygodni) badań dotyczących stosowania kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z dużą depresją, Seroquel XR stosowany w dawkach 50 mg, 150 mg i 300 mg/dobę wykazał lepszą skuteczność niż placebo w łagodzeniu objawów depresyjnych,

ocenioną na podstawie zmniejszenia łącznej punktacji w skali Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (zmiana średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów [LS] versus placebo wynosząca 2-4 punktów).

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

W krótkotrwałym (9 tygodni) badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów w podeszłym wieku (66–89 lat) bez choroby otępiennej, ale z dużą depresją, Seroquel XR dawkowany elastycznie w zakresie od 50 mg do 300 mg/dobę wykazał większą skuteczność niż placebo w ograniczaniu objawów depresyjnych, co wykazano mierząc poprawę łącznej punktacji w skali MADRS (zmiana średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów [LS] vs. placebo: 7,54. W tym badaniu pacjenci zrandomizowani do leczenia produktem Seroquel XR otrzymywali go w dawkach 50 mg/dobę w dniach 1-3; dawka mogła być zwiększona do 100 mg/dobę w dniu 4. oraz do 150 mg/dobę w dniu 8., a następnie dawka mogła być zwiększana do 300 mg/dobę, zależnie od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji pacjenta. Średnia dawka dobową produktu Seroquel XR wynosiła 160 mg. Tolerancja produktu Seroquel XR stosowanego raz dziennie u pacjentów w podeszłym wieku, z wyjątkiem częstości występowania objawów pozapiramidowych (patrz punkt 4.8 i Bezpieczeństwo kliniczne, poniżej), była porównywalna do tej obserwowanej u osób dorosłych (w wieku 18-65 lat). Odsetek pacjentów zrandomizowanych powyżej 75 roku życia wynosił 19%.

Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią i epizodami maniakalnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych była podobna do tej w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% w przypadku kwetiapiny i 8,0% w przypadku placebo; epizody manii w chorobie dwubiegunowej: 11,2% w przypadku kwetiapiny i 11,4% w przypadku placebo). W krótkotrwałych badaniach kontrolowanych placebo przeprowadzanych wśród pacjentów z dużą depresją (MDD) oraz pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej większy odsetek objawów pozapiramidowych był obserwowany u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów otrzymujących placebo.

W krótkotrwałych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych wśród pacjentów z epizodami depresyjnymi w przebiegu choroby dwubiegunowej, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% w grupie stosującej kwetiapinę w porównaniu do 3,8% w grupie placebo. W krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących monoterapii w dużej depresji, skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 5,4% przy stosowaniu produktu Seroquel XR oraz 3,2% w przypadku placebo. W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym dotyczącym monoterapii u pacjentów w podeszłym wieku z dużą depresją (MDD), skumulowana częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 9,0% w grupie przyjmującej produkt Seroquel XR i 2,3% w grupie placebo. W przypadku zarówno epizodów depresyjnych w przebiegu choroby dwubiegunowej jak i dużej depresji, częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzi, zaburzeń pozapiramidowych, drżeń, dyskinezji, dystonii, niepokoju ruchowego, mimowolnych skurczów mięśni, hiperaktywności psychoruchowej i sztywności mięśni) nie przekroczyła 4% w żadnej z badanych grup.

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

6-tygodniowe, randomizowane badanie kliniczne z zastosowaniem soli litu oraz produktu SEROQUEL XR versus placebo oraz produktu SEROQUEL XR u pacjentów dorosłych z objawami ostrej manii wykazało, że leczenie skojarzone produktem SEROQUEL XR z solami litu prowadzi do występowania większej liczby zdarzeń niepożądanych (63% versus 48% w grupie przyjmujących SEROQUEL XR w skojarzeniu z placebo). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wykazały większą częstość występowania objawów pozapiramidowych, które stwierdzano u 16,8% pacjentów w grupie z terapią dodaną solami litu a u 6,6% w grupie przyjmujących dodatkowo placebo, z których większość stanowiło drżenie występujące u 15,6% pacjentów w grupie soli litu a u 4,9% pacjentów w grupie placebo. Częstość występowania senności była większa w grupie leczonych produktem SEROQUEL XR w skojarzeniu z solami litu (12,7%) w porównaniu z grupą leczonych produktem SEROQUEL XR w skojarzeniu z placebo (5,5%). Ponadto, zwiększenie masy ciała ($\geq 7\%$) na koniec okresu leczenia wystąpiło u większego odsetka pacjentów leczonych solami litu (8,0%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (4,7%).

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

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

We wszystkich krótkoterminowych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych 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 1,9% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę w porównaniu z 1,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania zmniejszenia liczby neutrofilów do przedziału $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ była taka sama (0,2%) u pacjentów leczonych kwetiapiną jak u pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z porównaniem względem innego leku) u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ częstość wystąpienia u pacjentów leczonych kwetiapiną przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 2,9% a $< 0,5 \times 10^9/l$ wynosiła 0,21%.

Z leczeniem kwetiapiną związane było występowanie zależnego od dawki zmniejszenia stężeń hormonów tarczycy. Częstość występowania tego zmniejszenia wynosiła 3,2% w przypadku kwetiapiny versus 2,7% w przypadku placebo. Częstość występowania wzajemnych, potencjalnie klinicznie istotnych zmniejszeń stężeń zarówno T_3 lub T_4 oraz TSH w tych badaniach była mała, a obserwowane zmiany poziomów hormonów tarczycy nie były związane z klinicznie objawową niedoczynnością tarczycy.

Zmniejszenie całkowitej oraz wolnej T_4 było maksymalne w pierwszych sześciu tygodniach leczenia kwetiapiną, bez dalszego zmniejszania się ich w toku leczenia długoterminowego. W około 2/3 wszystkich przypadków zaprzestanie leczenia kwetiapiną skutkowało odwróceniem efektu leku na poziom całkowitej i wolnej T_4 , niezależnie od czasu trwania leczenia.

Zaćma / zmętnienie soczewki

W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę kataraktogennego wpływu produktu Seroquel (w dawkach 200-800 mg/dobę) versus rysperydon (w dawkach 2-8 mg) u pacjentów z zaburzeniem schizoafektywnym, odsetek pacjentów ze zwiększeniem stopnia zmętnienia soczewki nie był większy

u pacjentów przyjmujących Seroquel (4%) w porównaniu z rysperydonem (10%), w odniesieniu do pacjentów z okresem ekspozycji na lek wynoszącym co najmniej 21 miesięcy.

Dzieci i młodzież (10-17 lat)

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Seroquel w leczeniu zaburzeń maniakalnych badane były w 3-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo (n=284 pacjentów z USA, w wieku 10-17 lat). Około 45% pacjentów miało dodatkowo rozpoznanie ADHD. Ponadto, przeprowadzono 6-tygodniowe kontrolowane placebo badanie dotyczące leczenia schizofrenii (n=222 pacjentów, w wieku 13-17 lat). W obu badaniach wykluczono pacjentów ze stwierdzonym brakiem odpowiedzi na stosowanie produktu Seroquel. Stosowanie produktu Seroquel rozpoczęto od dawki 50 mg/dobę i w 2. dniu zwiększono do 100 mg/dobę; następnie dawka była zwiększana do dawki docelowej (zaburzenia maniakalne – 400-600 mg/dobę; schizofrenia – 400-800 mg/dobę) o 100 mg dziennie i była podawana w 2 lub 3 dawkach podzielonych.

W badaniach dotyczących zaburzeń maniakalnych, różnica zmiany średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów (LS) względem wartości wyjściowej łącznej punktacji w skali YMRS (substancja czynna minus placebo) wynosiła -5,21 dla produktu Seroquel w dawce 400 mg/dobę i -6,56 dla produktu Seroquel w dawce 600 mg/dobę. Odsetek odpowiedzi (poprawa według skali YMRS $\geq 50\%$) wynosił 64% w grupie stosującej Seroquel w dawce 400 mg/dobę, 58% w grupie stosującej Seroquel w dawce 600 mg/dobę i 37% w grupie kontrolowanej placebo.

W badaniach dotyczących schizofrenii, różnica zmiany średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów (LS) względem wartości wyjściowej łącznej punktacji w skali PANSS (substancja czynna minus placebo) wynosiła -8,16 dla produktu Seroquel w dawce 400 mg/dobę i -9,29 dla produktu Seroquel w dawce 800 mg/dobę. Ani niskie (400 mg/dobę) ani wysokie (800 mg/dobę) dawki kwetiapiny nie wykazały lepszej skuteczności niż placebo pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź, zdefiniowaną jako $\geq 30\%$ redukcję łącznej punktacji w skali PANSS względem wartości wyjściowych. Zarówno w zaburzeniach maniakalnych, jak i w schizofrenii, stosowanie wyższych dawek skutkowało liczbowo mniejszym odsetkiem odpowiedzi.

W trzecim krótkoterminowym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z zastosowaniem monoterapii produktem Seroquel XR u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej, skuteczność leczenia nie została wykazana.

Nie są dostępne dane dotyczące wyników utrzymania efektu leczenia lub zapobiegania nawrotom w tej grupie wiekowej.

Bezpieczeństwo kliniczne

W krótkotrwałych badaniach klinicznych wśród pacjentów pediatrycznych z zastosowaniem kwetiapiny opisanych powyżej częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie przyjmujących leczenie aktywne vs. placebo wynosiła 12,9% vs. 5,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 3,6% vs. 1,1% w badaniu dotyczącym manii w przebiegu choroby dwubiegunowej oraz 1,1% vs. 0% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. Odsetki przypadków przyrostu masy ciała $\geq 7\%$ względem wartości wyjściowej w grupie przyjmujących lek aktywny vs. placebo wynosiły 17% vs. 2,5% w badaniach dotyczących schizofrenii oraz manii w przebiegu choroby dwubiegunowej oraz 12,5% vs. 6% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. Odsetki zdarzeń związanych z samobójstwem w grupie leczonych lekiem aktywnym versus placebo wynosiły 1,4% vs. 1,3% w badaniu dotyczącym schizofrenii, 1,0% vs. 0% w badaniu dotyczącym manii w przebiegu choroby dwubiegunowej oraz 1,1% vs. 0% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej. Podczas przedłużonej fazy obserwacji kontrolnej po leczeniu w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej zaobserwowano dwa dodatkowe zdarzenia związane z samobójstwem u dwóch pacjentów; jeden z tych pacjentów w czasie zaistnienia zdarzenia przyjmował leczenie kwetiapiną.

Bezpieczeństwo stosowania długoterminowego

26-tygodniowe otwarte przedłużenie badań ostrych (n=380 pacjentów), w którym produkt Seroquel był dawkowany w sposób elastyczny w zakresie dawek 400-800 mg/dobę, dostarczyło dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa. Zwiększenie ciśnienia tętniczego było zgłaszane u dzieci i młodzieży, a zwiększenie łaknienia, objawy pozapiramidowe oraz zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy były notowane u dzieci i młodzieży częściej niż wśród pacjentów dorosłych (patrz punkty 4.4 oraz 4.8). Jeżeli chodzi o przyrost masy ciała, to po uwzględnieniu prawidłowego wzrostu w dłuższym czasie, jako miarę klinicznie istotnej zmiany przyjęto zwiększenie wskaźnika masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI) o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego; kryterium to spełniło 18,3% pacjentów, którzy byli leczeni kwetiapiną przez co najmniej 26 tygodni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa i proporcjonalna do dawek aż do dawki 800 mg podawanej raz na dobę. Przy porównaniu produktu Seroquel XR podawanego raz dziennie z taką samą dawką dobową fumaranu kwetiapiny o natychmiastowym uwalnianiu (Seroquel w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu) podawaną w dwóch dawkach podzielonych okazuje się, że pole powierzchni pod krzywą AUC dla obu produktów jest porównywalne, ale maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) w stanie stacjonarnym jest w przypadku produktu Seroquel XR o 13% mniejsze. Porównując Seroquel XR i Seroquel o natychmiastowym uwalnianiu, pole pod krzywą AUC norkwetiapiny jest mniejsze o 18% w przypadku produktu Seroquel XR.

W badaniu służącym ocenie wpływu pokarmu na biodostępność kwetiapiny stwierdzono, że pokarm bogaty w tłuszcze powodował statystycznie istotne zwiększenie C_{max} i AUC produktu Seroquel XR o odpowiednio 50% i 20%. Nie można wykluczyć, że wpływ posiłków wysokotłuszczowych na produkt może być większy. Dla porównania, lekki posiłek nie wywierał znaczącego wpływu na C_{max} lub AUC kwetiapiny. Zaleca się, aby Seroquel XR był przyjmowany raz na dobę bez pokarmu.

Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

Metabolizm

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie. Po podaniu znakowanej radioaktywnie kwetiapiny, w postaci niezmienionej wydalone jest z moczem i kałem mniej niż 5% podanej substancji.

Badania *in vitro* wykazały, że głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest izoenzym CYP3A4. Norkwetiapina powstaje i jest metabolizowana głównie przez CYP3A4.

Ustalono, że kwetiapina i kilka jej metabolitów (w tym norkwetiapina) są słabymi inhibitorami aktywności ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Zahamowanie cytochromu CYP w warunkach *in vitro* 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.

Eliminacja

Okresy półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i norkwetiapiny wynoszą odpowiednio około 7 i 12 godzin. Około 73% leku znaczonego radioizotopem jest wydalone w moczu a 21% w kale, przy czym mniej niż 5% całkowitej wydalonej radioaktywności pochodzi z substancji leku w postaci niezmiennionej. Średnia frakcja molowa podanej dawki w postaci wolnej kwetiapiny oraz aktywnego u ludzi metabolitu norkwetiapiny wydalaną w moczu wynosi <5%.

Specjalne grupy pacjentów

Płeć

Farmakokinetyka kwetiapiny nie różni się u mężczyzn i kobiet.

Osoby w wieku podeszłym

Średni klirens kwetiapiny u osób w wieku podeszłym jest około 30 do 50% mniejszy niż obserwowany u osób dorosłych w wieku od 18 do 65 lat.

Zaburzenie czynności nerek

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 m²), lecz poszczególne wartości klirensu mieściły się w prawidłowym zakresie.

Zaburzenie czynności wątroby

Średni klirens kwetiapiny w osoczu zmniejsza się o około 25% u osób ze stwierdzonym upośledzeniem czynności wątroby (stabilna marskość alkoholowa wątroby). Jako że kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby spodziewane jest zwiększenie stężenia kwetiapiny w osoczu. U tych pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki leku (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

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, znormalizowane względem dawki stężenie w osoczu substancji macierzystej, kwetiapiny, u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) było na ogół podobne, jak u pacjentów dorosłych, chociaż $C_{\max}$ u dzieci miało wartości z górnej części zakresu obserwowanego u dorosłych. Wartości AUC i $C_{\max}$ czynnego metabolitu, norkwetiapiny, były większe, w przybliżeniu odpowiednio o 62% i 49 % u dzieci (10-12 lat) oraz odpowiednio o 28% i 14% u młodzieży (13-17 lat) w porównaniu z pacjentami dorosłymi.

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu Seroquel XR u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przeprowadzonych *in vitro* oraz *in vivo* badaniach służących ocenie genotoksyczności nie obserwowano genotoksycznego działania kwetiapiny. U zwierząt laboratoryjnych po dawkach mogących mieć znaczenie kliniczne obserwowano następujące zaburzenia, które dotychczas nie zostały potwierdzone w długotrwałych badaniach:

U szczurów obserwowano zmianę pigmentacji tarczycy, u małp *Cynomolgus* obserwowano hipertrofię komórek pęcherzykowych tarczycy, zmniejszenie stężenia T₃ w osoczu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek, u psów obserwowano zmętnienie soczewki i zaćmę. (Zaćma/zmętnienie soczewki patrz punkt 5.1)

W badaniu toksycznego oddziaływania na zarodek i płód u królików obserwowano zwiększoną częstość występowania przykurczu łap przednich i tylnych (odpowiednik przykurczu w stawach nadgarstkowym i skokowym). Efekt ten występował przy obecności wyraźnego oddziaływania leku na organizm matczyny, przejawiającego się zmniejszonym przyrostem masy ciała samicy ciężarnej. Te działania były wyraźnie widoczne przy poziomie ekspozycji samicy podobnym lub nieco większym niż występujący u ludzi podczas stosowania maksymalnej dawki terapeutycznej. Istotność tych spostrzeżeń dla stosowania leku u ludzi jest nieznana.

W badaniu dotyczącym płodności przeprowadzonym u szczurów stwierdzono marginalne zmniejszenie płodności samców oraz ciężę urojone, przedłużające się fazy międzyrujowe, wydłużenie czasu od kohabitacji do spółkowania oraz zmniejszenie odsetka cięż. Te efekty są związane ze zwiększeniem stężenia prolaktyny i nie mają bezpośredniego znaczenia u ludzi ze względu na różnice międzygatunkowe w zakresie hormonalnej regulacji rozrodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu cytrynian
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Hypromeloza 2208

Otoczka

Hypromeloza 2910
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek, żółty (E172) (tabletki 50 mg, 200 mg oraz 300 mg)
Żelaza tlenek, czerwony (E172) (tabletki 50 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCTFE/PVC/aluminium

Wielkości opakowań

Moc tabletki	Zawartość pudełka (opakowania)	Blistry
Tabletki 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg oraz 400 mg	10 tabletek	1 blister po 10 tabletek
	30 tabletek	3 blistry po 10 tabletek
	50 tabletek	10 blistrów po 5 tabletek
	50 tabletek	5 blistrów po 10 tabletek
	60 tabletek	6 blistrów po 10 tabletek
	100 tabletek	10 blistrów po 10 tabletek
	100 tabletek	100 blistrów po 1 tabletce

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

- 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
- 8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
- 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**
- 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seroquel XR, 50 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
kwetiapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletki zawiera 50 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę jednowodną. Dalsze informacje są przedstawione w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
50 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Tabletek nie wolno dzielić, żuć ani kruszyć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podawania doustnego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO

**PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Seroquel XR 50 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seroquel XR 50 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
kwetiapina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

PUDEŁKO TEKTUROWE ORAZ ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seroquel XR, 150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
kwetiapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna tabletka zawiera 150 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę jednowodną. Dalsze informacje są przedstawione w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
50 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Tabletek nie wolno dzielić, żuć ani kruszyć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podawania doustnego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO

**PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Seroquel XR 150 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seroquel XR, 150 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
kwetiapina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

PUDEŁKO TEKTUROWE ORAZ ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seroquel XR, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
kwetiapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę jednowodną. Dalsze informacje są przedstawione w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
50 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Tabletek nie wolno dzielić, żuć ani kruszyć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podawania doustnego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO

**PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Seroquel XR 200 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seroquel XR 200 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
kvetiapina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

PUDEŁKO TEKTUROWE ORAZ ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seroquel XR, 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
kwetiapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę jednowodną. Dalsze informacje są przedstawione w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
50 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Tabletek nie wolno dzielić, żuć ani kruszyć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podawania doustnego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO

**PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Seroquel XR 300 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seroquel XR 300 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
kwetiapina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

PUDEŁKO TEKTUROWE ORAZ ETYKIETA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seroquel XR, 400 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
kwetiapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę jednowodną. Dalsze informacje są przedstawione w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
50 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
60 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Tabletek nie wolno dzielić, żuć ani kruszyć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podawania doustnego.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO

**PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]>

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Seroquel XR 400 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Seroquel XR 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
kvetiapina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Seroquel XR 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

kwetiapina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Seroquel XR i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Seroquel XR
3. Jak przyjmować lek Seroquel XR
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Seroquel XR
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Seroquel XR i w jakim celu się go stosuje

Seroquel zawiera substancję nazywaną kwetiapiną. Należy ona do grupy leków przeciwpsychotycznych.

Seroquel XR jest stosowany w leczeniu kilku chorób takich, jak:

- depresja dwubiegunowa i duże epizody depresyjne dużej depresji, kiedy pacjent odczuwa smutek; pacjent może odczuwać depresję, ma poczucie winy, brak energii, utratę apetytu lub nie może spać;
- mania, kiedy pacjent jest bardzo silnie podekscytowany, podniecony, pobudzony, pełen entuzjazmu lub nadmiernie aktywny lub ma zaburzoną zdolność krytycznej oceny, jest agresywny lub uciążliwy;
- schizofrenia, kiedy pacjent słyszy i widzi nierzeczywiste głosy i obrazy, przyjmuje za prawdziwe nieistniejące rzeczy, jest nadmiernie podejrzliwy, zaniepokojony, zagubiony, ma poczucie winy, jest napięty lub przygnębiony.

Kiedy Seroquel XR jest stosowany w leczeniu dużych epizodów depresyjnych w przebiegu dużej choroby dwubiegunowej, będzie stosowany jako leczenie wspomagające do innego leku leczącego tę chorobę.

Lekarz może zalecać nadal stosować lek Seroquel XR nawet wtedy, gdy samopoczucie pacjenta już się poprawi.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Seroquel XR

Kiedy nie przyjmować leku Seroquel XR:

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na kwetiapinę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Seroquel XR (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjent przyjmuje jednocześnie:
 - niektóre leki stosowane w zakażeniu wirusem HIV,
 - leki z grupy azoli (stosowane w zakażeniach grzybiczych),

- erytromycynę lub klarytromycynę (stosowane w zakażeniach),
- nefazodon (stosowany w leczeniu depresji).

Jeżeli któraś z wymienionych powyżej sytuacji dotyczy pacjenta, nie należy stosować leku Seroquel XR. W razie wątpliwości należy poradzić się lekarza lub farmaceuty przed przyjęciem leku Seroquel XR.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Seroquel XR należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeżeli:

- Pacjent lub ktoś z członków rodziny pacjenta ma lub miał jakiegokolwiek problemy z sercem, na przykład zaburzenia rytmu serca, osłabienie mięśnia sercowego lub zapalenie mięśnia sercowego lub pacjent przyjmuje albo przyjmował jakiegokolwiek leki, które mogłyby wpływać na czynność serca
- Pacjent ma niskie ciśnienie tętnicze krwi
- Pacjent przeżył udar mózgu, szczególnie, jeżeli pacjent jest w podeszłym wieku
- Pacjent ma problemy z wątrobą
- Pacjent kiedykolwiek miał napad drgawek (padaczka)
- Pacjent ma cukrzycę lub jest zagrożony rozwojem cukrzycy. W takich sytuacjach lekarz może sprawdzać stężenie cukru we krwi pacjenta podczas leczenia lekiem Seroquel XR
- Pacjentowi miał w przeszłości zmniejszoną liczbę krwinek białych (co mogło być lub nie spowodowane działaniem innych leków)
- Pacjent jest osobą w podeszłym wieku z otępieniem (upośledzeniem czynności mózgu). W takim przypadku leku Seroquel XR nie należy przyjmować, ponieważ u takich chorych leki z grupy, do której należy także Seroquel XR, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia udaru mózgu, a niekiedy ryzyko zgonu, u osób w podeszłym wieku z otępieniem.
- U pacjenta lub w jego rodzinie występowały zakrzepy; ze stosowaniem leków takich jak ten związane jest powstawanie zakrzepów.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli po przyjęciu leku Seroquel XR u pacjenta występują:

- łącznie gorączka, sztywność mięśni, nadmierna potliwość, zaburzenia przytomności umysłu (stan ten jest nazywany złośliwym zespołem neuroleptycznym); może zachodzić konieczność natychmiastowego zastosowania leczenia
- mimowolne ruchy, przede wszystkim mięśni twarzy lub języka
- zawroty głowy lub dotkliwa senność; te zmiany mogą zwiększać ryzyko przypadkowego urazu (upadku) u pacjentów w podeszłym wieku
- napad drgawek (padaczka)
- długotrwały bolesny wzwód (priapizm).

Wszystkie te objawy mogą wystąpić podczas leczenia lekami z tej grupy terapeutycznej.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza jeżeli u pacjenta wystąpi:

- Łączne występowanie gorączki, objawów grypopodobnych, bólu gardła lub jakiegokolwiek innych zakażeń, jako że może to być następstwo bardzo małej liczby krwinek białych we krwi, w związku z czym może być konieczne przerwanie stosowania leku Seroquel XR i (lub) zastosowanie odpowiedniego leczenia.
- Zaparcie łącznie z utrzymującym się bólem brzucha lub uporczywe zaparcie mimo leczenia, jako że może to prowadzić do bardziej poważnej blokady jelit.

Myśli samobójcze lub nasilenie się depresji

Osoby, u których występuje depresja, mogą mieć czasami myśli o samookaleczeniu lub o popełnieniu samobójstwa. Takie objawy, czy zachowania, mogą nasilać się w początkowej fazie leczenia, gdyż wszystkie leki przeciwdepresyjne zaczynają działać po pewnym czasie, zazwyczaj po upływie dwóch tygodni, czasem później. Te myśli mogą się nasilać po nagłym odstawieniu leku. Większą skłonność

do takich myśli przejawiają młode osoby dorosłe. Dane z badań klinicznych wskazują na zwiększone ryzyko myśli samobójczych i (lub) zachowań samobójczych u osób w wieku poniżej 25 lat z depresją.

Jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpią myśli samobójcze lub myśli o samookaleczeniu, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do szpitala.

Pomocne może okazać się poinformowanie krewnych lub przyjaciół o depresji oraz poproszenie ich o przeczytanie tej ulotki. Można także poprosić te osoby, aby w razie zaobserwowania u pacjenta nasilenia objawów depresji lub innych niepokojących zmian w zachowaniu powiedziały o tym pacjentowi.

Zwiększenie masy ciała

U pacjentów przyjmujących Seroquel XR obserwowano zwiększenie masy ciała. Pacjent samodzielnie oraz lekarz powinni regularnie sprawdzać masę ciała pacjenta.

Dzieci i młodzież

Lek Seroquel XR nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Seroquel XR a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich innych lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio.

Nie należy przyjmować leku Seroquel XR, jeśli pacjent przyjmuje którekolwiek spośród następujących leków:

- niektóre leki stosowane w leczeniu HIV,
- leki z grupy azoli (stosowane w zakażeniach grzybiczych),
- erytromycynę lub klarytromycynę (stosowane w zakażeniach),
- nefazodon (stosowany w leczeniu depresji).

Należy powiedzieć lekarzowi jeśli pacjent przyjmuje:

- leki przeciwpadaczkowe (takie jak fenytoina lub karbamazepina),
- leki przeciwnadciśnieniowe,
- barbiturany (leki stosowane w zaburzeniach snu),
- tiorydazynę lub sole litu (inne leki przeciwpsychotyczne),
- leki wpływające na rytm serca, na przykład leki, które mogą zaburzyć bilans elektrolitowy (zmniejszenie poziomu potasu i magnezu), takie jak leki moczopędne (powodujące zwiększenie wydalania moczu) lub niektóre antybiotyki (leki zwalczające zakażenia)
- leki, które mogą powodować zaparcie.

Przed przerwaniem leczenia jakimkolwiek lekiem, należy skonsultować się z lekarzem.

Stosowanie leku Seroquel XR z pokarmem, napojami i alkoholem

- Pokarm może wpływać na działanie leku Seroquel XR i dlatego należy przyjmować tabletki co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub przed zaśnięciem.
- Podczas leczenia lekiem Seroquel XR należy zachować ostrożność w picciu napojów alkoholowych, ponieważ łączny efekt działania leku Seroquel XR i alkoholu może powodować senność.
- W okresie przyjmowania leku Seroquel XR nie należy spożywać soku grejpfrutowego. Może on wpływać na sposób działania leku.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed przyjęciem leku Seroquel XR. Pacjentka nie powinna przyjmować leku Seroquel XR podczas ciąży bez uprzedniego omówienia tej kwestii ze swoim lekarzem. Leku Seroquel XR nie należy przyjmować w okresie karmienia piersią.

Następujące objawy, które mogą wskazywać na zespół odstawienia, mogą wystąpić u noworodków matek, które przyjmowały Seroquel w ostatnim trymestrze ciąży (ostatnich trzech miesiącach ciąży): drżenie, sztywność mięśni i (lub) osłabienie, senność, pobudzenie, zaburzenia oddychania oraz utrudnienie pobierania pokarmu. Jeżeli u dziecka pacjentki wystąpią którekolwiek z tych objawów może zachodzić konieczność skontaktowania się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Seroquel XR może powodować senność. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu poznania, w jaki sposób lek wpływa na organizm pacjenta.

Lek Seroquel XR zawiera laktozę

Lek Seroquel XR zawiera laktozę, która jest rodzajem cukru. Jeśli stwierdzono u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, należy porozmawiać ze swoim lekarzem przed przyjęciem tego leku.

Wpływ na wyniku badania moczu na obecność leków

U pacjentów stosujących lek Seroquel badania moczu na obecność leków wykonywane niektórymi metodami mogą wykazywać obecność metadonu lub pewnych leków stosowanych w depresji, nazywanych trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (TCA), chociaż pacjent nie stosuje tych leków. Zaleca się wykonanie tych badań innymi metodami w celu potwierdzenia wyników.

3. Jak przyjmować lek Seroquel XR

Lek Seroquel XR należy stosować zawsze zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości, należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Dawkę początkową określi lekarz prowadzący. Dawka podtrzymująca (dawka dobową) będzie zależeć od nasilenia choroby i potrzeb danego pacjenta, lecz wynosi zwykle od 150 mg do 800 mg.

- Lek należy zażywać raz na dobę.
- Tabletek nie wolno dzielić, żuć ani kruszyć.
- Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą.
- Tabletki należy przyjmować bez posiłku (co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub przed zaścięciem; lekarz określi dokładnie kiedy należy przyjmować lek).
- W okresie przyjmowania leku Seroquel XR nie należy spożywać soku grejpfrutowego. Może on wpływać na sposób działania leku.
- Nie należy przerywać zażywania tabletek nawet wówczas, gdy następuje poprawa samopoczucia, dopóki lekarz nie zdecyduje inaczej.

Zaburzenia czynności wątroby

Lekarz może zalecić zmianę sposobu dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Lekarz może zalecić zmianę sposobu dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie leku u dzieci i młodzieży

Lek Seroquel XR nie powinien być stosowany u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Seroquel XR

W razie zastosowania większej dawki leku Seroquel XR niż przepisana przez lekarza, można odczuwać senność, zawroty głowy, nieprawidłowe bicie serca. Należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza lub zgłosić się do najbliższego szpitala. Należy zabrać tabletki Seroquel XR ze sobą.

Pominięcie przyjęcia leku Seroquel XR

Jeżeli została pominięta jedna dawka leku, należy ją zażyć jak najszybciej. Jeżeli czas pozostały do kolejnej dawki jest niedługi, należy odczekać i zażyć dawkę o tej zwykłej porze. Nie należy stosować podwójnej dawki leku w celu uzupełnienia brakującej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Seroquel XR

W wypadku nagłego przerwania stosowania leku Seroquel XR mogą wystąpić trudności w zasypianiu (bezsenność), nudności lub można odczuwać bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy lub drażliwość. Lekarz może zalecić stopniowe zmniejszanie dawki przed przerwaniem leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, Seroquel XR może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zawroty głowy (mogą prowadzić do upadków), ból głowy, suchość w jamie ustnej,
- senność (może ustępować podczas stosowania leku Seroquel); (może prowadzić do upadków),
- objawy odstawienia (objawy, które występują po przerwaniu stosowania leku Seroquel XR), to znaczy trudności w zasypianiu (bezsenność), nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy lub rozdrażnienie. Zaleca się stopniowe odstawianie leku przez okres przynajmniej 1-2 tygodni
- zwiększenie masy ciała
- nieprawidłowe skurcze mięśni; może to być utrudnienie rozpoczęcia ruchu, drżenie, niepokój ruchowy lub sztywność mięśni bez bólu
- zmiany zawartości we krwi pewnych substancji tłuszczowych (triglicerydów oraz cholesterolu całkowitego)

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u do 1 na 10 pacjentów):

- przyspieszenie czynności serca,
- uczucie, że serce wali jak młot, bicie serca jest szybkie lub są pauzy w rytmie serca
- zaparcia, podrażnienie żołądka (niestrawność),
- osłabienie,
- obrzęki rąk lub nóg,
- obniżenie ciśnienia tętniczego podczas wstawania To może powodować zawroty głowy lub omdlenia (może prowadzić do upadków),
- zwiększenie stężenia glukozy we krwi,
- niewyraźne widzenie,
- nietypowe sny i koszmary senne,
- zwiększenie łaknienia,
- uczucie rozdrażnienia,
- zaburzenia mowy i wypowiedzi,
- myśli samobójcze i pogorszenie depresji,
- duszność,
- wymioty (głównie u osób starszych),
- gorączka,
- zmiany stężeń hormonów tarczycy we krwi,
- zmniejszenie liczby pewnych rodzajów krwinek we krwi,
- zwiększenie stężeń enzymów wątrobowych mierzonych we krwi,
- zwiększenie stężenia hormonu – prolaktyny we krwi; zwiększone stężenie prolaktyny może prowadzić do:
 - o nabrzmienia piersi zarówno u mężczyzn, jak i kobiet, oraz nieoczekiwanego pojawienia się mleka,
 - o braku lub nieregularnego miesiączkowania u kobiet.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u do 1 na 100 pacjentów):

- napady drgawek,
- reakcje alergiczne, takie jak krostki (bąble), obrzęk skóry i obrzęk wokół ust,
- nieprzyjemne odczucia w obrębie kończyn dolnych, (określany także jako zespół niespokojnych nóg),
- utrudnione połykanie,
- mimowolne ruchy, przede wszystkim mięśni twarzy lub języka.
- zaburzenie sprawności seksualnej
- cukrzyca
- zmiana czynności elektrycznej serca widoczna w zapisie EKG (wydłużenie odstępu QT)
- wolniejsza niż normalnie akcja serca, która może występować w czasie rozpoczynania leczenia i może być związana z obniżeniem ciśnienia tętniczego i omdleniami
- utrudnienie oddawania moczu
- omdlenia (mogą prowadzić do upadków)
- zatkany nos
- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych we krwi
- zmniejszenie ilości sodu we krwi

Rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u do 1 na 1000 pacjentów):

- łączne występowanie wysokiej temperatury ciała (gorączki), pocenia się, sztywności mięśni, odczucia senności lub niemal omdlenia (zaburzenie określane mianem złośliwego zespołu neuroleptycznego)
- zażółcenie skóry i gałek ocznych (żółtaczka),
- zapalenie wątroby,
- długotrwały i bolesny wzwód prącia (priapizm),
- obrzmienie piersi i nieoczekiwane wydzielanie mleka (mlekotok),
- zaburzenia cyklu miesięczkowego,
- powstawanie zakrzepów w żyłach, szczególnie kończyn dolnych (objawy obejmują obrzmienie, ból i zaczerwienienie kończyny); fragment zakrzepu może przemieścić się ze strumieniem krwi do płuc powodując ból w klatce piersiowej i utrudnienie oddychania; jeżeli pacjent zauważy którekolwiek z wymienionych objawów, powinien niezwłocznie udać się do lekarza lub szpitala,
- chodzenie, mówienie, jedzenie lub wykonywanie innych czynności przez sen
- zmniejszenie temperatury ciała (hipotermia),
- zapalenie trzustki,
- stan określany jako „zespół metaboliczny”, w którym występuje kombinacja 3 lub więcej spośród następujących cech: zwiększona ilość tłuszczu brzuszego, zmniejszenie „dobrego” cholesterolu (HDL-C), zwiększenie rodzaju substancji tłuszczowych we krwi (triglicerydów), wysokie ciśnienie tętnicze oraz zwiększenie stężenia cukru we krwi,
- łączne występowanie gorączki, objawów grypopodobnych, ból gardła, lub obecność jakiegokolwiek innego zakażenia z bardzo małą liczbą krwinek białych we krwi (stan określany jako agranulocytoza),
- niedrożność jelit,
- zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi (substancja pochodząca z mięśni).

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u do 1 na 10000 pacjentów):

- ciężka wysypka, pęcherze lub czerwone plamy na skórze,
- ciężkie reakcje nadwrażliwości (reakcja anafilaktyczna) objawiające się trudnościami w oddychaniu lub wstrząsem,
- szybko pojawiający się obrzęk skóry, zazwyczaj dookoła oczu i ust oraz gardła (obrzęk naczynioruchowy),
- ciężkie zaburzenie z powstawaniem pęcherzy na skórze, ustach, oczach i narządach płciowych (zespół Stevensa-Johnsona),
- nieadekwatne wydzielanie hormonu, który reguluje objętość wydalanego moczu,

- rozpad włókien mięśni i ból mięśni (rabdomioliza),
- nasilenie istniejącej cukrzycy.

Częstość nieznana (częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych)

- wysypka skórna z powstawaniem nieregularnych czerwonych plam (rumień wielopostaciowy),
- ciężka, nagła reakcja alergiczna z objawami takimi jak gorączka i powstawanie pęcherzy na skórze i złuszczenie skóry (toksyczna martwica rozplywna naskórka),
- objawy odstawienia mogą wystąpić u noworodków matek, które przyjmowały lek Seroquel XR podczas ciąży.

Leki z klasy, do której należy również Seroquel XR, mogą powodować zaburzenia rytmu serca, co może być niebezpieczne, a w ciężkich przypadkach może prowadzić do zgonu.

Niektóre działania niepożądane można stwierdzić wyłącznie po zbadaniu krwi w laboratorium. Należą do nich zmiany zawartości niektórych substancji tłuszczowych (triglicerydów i cholesterolu całkowitego) lub cukru we krwi, zmiany stężeń hormonów tarczycy we krwi, zwiększenie stężeń enzymów wątrobowych we krwi, zmniejszenie liczby niektórych rodzajów krwinek, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych we krwi, zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi (substancja pochodząca z mięśni), zmniejszenie zawartości sodu we krwi oraz zwiększenie stężenia we krwi jednego z hormonów - prolaktyny. Zwiększenie stężenia tego hormonu może prowadzić do:

- nabrzmienia piersi zarówno u mężczyzn, jak i kobiet, oraz nieoczekiwanego pojawienia się pokarmu (mleka),
- braku lub nieregularnego miesiączkowania u kobiet.

Lekarz może zalecić okresowe wykonanie badań kontrolnych.

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Te same działania niepożądane, które występują u pacjentów dorosłych, mogą wystąpić u dzieci i młodzieży.

Poniżej wymienione działanie niepożądane obserwowano częściej lub wyłącznie u dzieci i młodzieży:

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zwiększenie stężenia jednego z hormonów – prolaktyny we krwi. Może to w rzadkich przypadkach prowadzić do:
 - o powiększenia piersi i niespodziewanego wydzielania mleka u chłopców i dziewcząt,
 - o u dziewcząt do zaniku miesiączki lub nieregularnych miesiączek,
- zwiększenie łaknienia,
- wymioty,
- nieprawidłowe skurcze mięśni, w tym trudności w rozpoczęciu zamierzonego ruchu, drżenia, niepokoju lub sztywności mięśni bez jednoczesnego uczucia bólu,
- zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi.

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u do 1 na 10 pacjentów):

- uczucie osłabienia, omdlenie (może prowadzić do upadków)
- zatkanie nos
- uczucie rozdrażnienia.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Seroquel XR

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować leku Seroquel XR po upływie terminu ważności zamieszczonego na pojemniku po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Lek Seroquel XR nie wymaga szczególnych warunków przechowywania.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, w jaki sposób pozbyć się leków, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Seroquel XR

- Substancją czynną leku jest kwetiapina. Tabletki leku Seroquel XR zawierają 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg lub 400 mg kwetiapiny (w postaci fumaranu kwetiapiny).
- Pozostałe składniki to:

Rdzeń: celuloza mikrokrystaliczna, sodu cytrynian, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, hypromeloza.

Otoczka: hypromeloza, makrogol 400, tytanu dwutlenek (E171). Tabletki 50 mg, 200 mg oraz 300 mg zawierają również żelaza tlenek, żółty (E172), a tabletki 50 mg zawierają żelaza tlenek, czerwony (E172).

Jak wygląda lek Seroquel XR i co zawiera opakowanie

Wszystkie tabletki o przedłużonym uwalnianiu mają kształt kapsuły i są oznaczone symbolem XR oraz liczbą określającą moc tabletki. Tabletki 50 mg są barwy brzoskwiowej; tabletki 150 mg są barwy białej; tabletki 200 mg są barwy żółtej; tabletki 300 mg są barwy bladożółtej; a tabletki 400 mg są barwy białej.

Wielkości opakowań po 10, 30, 50, 60 oraz 100 tabletek są zarejestrowane dla wszystkich mocy tabletek. Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

<[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]>

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

KRAJ	NAZWA HANDLOWA
Austria	Seroquel XR
Belgia	Seroquel XR
Cypr	Seroquel XR
Republika Czeska	Seroquel Prolong
Dania	Seroquel Prolong
Estonia	Seroquel XR
Finlandia	Seroquel Prolong
Francja	Xeroquel LP
Niemcy	Seroquel Prolong® 50 mg Retardtabletten,

	Seroquel Prolong® 150 mg Retardtabletten,
	Seroquel Prolong® 200 mg Retardtabletten,
	Seroquel Prolong® 300 mg Retardtabletten,
	Seroquel Prolong® 400 mg Retardtabletten
Grecja	Seroquel XR
Węgry	Seroquel XR
Islandia	Seroquel Prolong
Irlandia	Seroquel XR
Włochy	Seroquel compresse a rilascio prolungato
Łotwa	Seroquel XR
Litwa	Seroquel XR
Luksemburg	Seroquel XR
Malta	Seroquel XR
Holandia	Seroquel XR
Norwegia	Seroquel Depot
Portugalia	Seroquel SR
Rumunia	Seroquel XR
Słowacja	Seroquel XR
Słowenia	Seroquel SR
Hiszpania	Seroquel Prolong
Szwecja	Seroquel Depot
Wielka Brytania	Seroquel XL

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{miesiąc RRRR}>