CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kefrenex, 300 mg, tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna.

Każda tabletka powlekana 300 mg zawiera 84 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Lek Kefrenex 300 mg: podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kolorze białym, z linią podziału po jednej stronie.

Tabletki powlekane 300 mg można dzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁÓWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Kefrenex jest wskazany w leczeniu:

- Schizofrenii.

- Produkt leczniczy Kefrenex jest wskazany w leczeniu choroby dwubiegunowej:
  - w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych w przebiegu choroby dwubiegunowej
  - w leczeniu epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej
  - w zapobieganiu nawrotom choroby dwubiegunowej, epizodom manii lub depresji u pacjentów, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Kefrenex można przyjmować z pokarmem lub bez.

Dorośli:
W leczeniu schizofrenii
W leczeniu schizofrenii produkt leczniczy Kefrenex należy podawać dwa razy na dobę.
Całkowita dawka dobowa przez pierwsze 4 dni leczenia wynosi: 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.), 300 mg (dzień 4.).
Od dnia 4. dawka powinna być zwiększana do dawki skutecznej wynoszącej zazwyczaj od 300 mg do 450 mg na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji u pacjenta dawkę można dostosować w zakresie od 150 mg do 750 mg na dobę.

W leczeniu epizodów maniakalnych w przebiegu choroby dwubiegunowej
W leczeniu epizodów maniakalnych w przebiegu choroby dwubiegunowej produkt leczniczy Kefrenex należy podawać dwa razy na dobę. Całkowita dawka dobowa przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 100 mg (dzień 1.), 200 mg (dzień 2.), 300 mg (dzień 3.) i 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 klinicznej pacjenta i tolerancji dawka dobowa w leczeniu podtrzymującym może wynosić od 200 do 800 mg na dobę. Zwykle dawka skuteczna wynosi od 400 do 800 mg na dobę.

W leczeniu objawów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej
Produkt leczniczy Kefrenex należy podawać raz na dobę, wieczorem. Całkowita dawka dobowa przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.), 300 mg (dzień 4.). Zalecana dawka dobowa wynosi 300 mg. W badaniach klinicznych nie wykazano dodatkowych korzyści związanych ze zwiększeniem dawki dobowej do 600 mg w porównaniu z grupą zażywającą 300 mg (patrz punkt 5.1). Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyści z zażywania dawki dobowej 600 mg. Dawki większe niż 300 mg na dobę powinny być zalecane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu choroby dwubiegunowej. Badania kliniczne wykazały, że u niektórych pacjentów może być rozważanie zmniejszenie dawki dobowej do 200 mg z przyczyn złej tolerancji leku.

W zapobieganiu nawrotom choroby dwubiegunowej
W zapobieganiu nawrotom epizodów manii, mieszanych lub epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej, pacjenci, u których opanowano kwetiapiną objawy choroby dwubiegunowej w ostrej fazie, powinni kontynuować przyjmowanie leku w tej samej dawce. Dawkę leku należy ustalić indywidualnie, w zakresie od 300 mg do 800 mg na dobę, podawane dwa razy na dobę, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta. Ważne jest stosowanie najmniejszej dawki wystarczającej do opanowania objawów choroby

Osoby w podeszłym wieku
Podobnie jak inne produkty przeciwpsychotyczne, kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z tej grupy wiekowej, szczególnie w początkowym okresie podawania. Może być konieczne wolniejsze zwiększanie dawki i podawanie mniejszej dawki dobowej w porównaniu do dawek stosowanych u młodszych pacjentów zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta. Średni klirens kwetiapiny u pacjentów w podeszłym wieku był zmniejszony o 30% do 50% w porównaniu do wartości u młodszych pacjentów.
Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u pacjentów powyżej 65 lat z epizodami depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów cytochromu P450 3A4, takich jak inhibitory proteazy HIV, leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, erytromycyna, klarytromycyna i nefazodon jest przeciwwskazane. Patrz również punkt 4.5.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieci i młodzież (w wieku od 10 do 17 lat)
Nie jest wskazane stosowanie produktu Kefrenex u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat z powodu braku danych dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej. Dane z badań klinicznych z użyciem produktu Kefrenex wykazały, że oprócz znanego profilu bezpieczeństwa, określonego u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.8), niektóre działania niepożądane u dzieci i młodzieży występowały częściej (zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia prolaktyny i objawy pozapiramidowe) i wystąpiło działanie niepożądane, które nie było znane wcześniej z badań na dorosłych (zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi). U dzieci i młodzieży obserwowano również zmiany czynności gruczołu tarczowego. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania produktu Kefrenex (powyżej 26 tygodni), w tym wpływu na wzrost i dojrzewanie u dzieci i młodzieży. Nie jest znany także długoterminowy wpływ na ich rozwój poznawczy i behawioralny.
Dane z kontrolowanych placebo badań klinicznych prowadzonych z udziałem dzieci i młodzieży ze schizofrenią i chorobą dwubiegunową wykazały, że stosowanie kwetiapiny było związane z większą częstością występowania objawów pozapiramidowych (EPS) w porównaniu z grupą placebo (patrz punkt 4.8).

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego:

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

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

Dodatkowo lekarz prowadzący powinien rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z próbami samobójczymi po nagłym odstawieniu kwetiapiny, biorąc pod uwagę czynniki ryzyka związane z leczoną chorobą.

Senność:
Leczenie kwetiapiną było związane z występowaniem senności i innych objawów, takich jak uspokojenie (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych u pacjentów z epizodami depresji w chorobie dwubiegunowej, objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały przede wszystkim łagodne do umiarkowanego nasilenia. Pacjenci z depresją w przebiegu choroby dwubiegunowej, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt podczas pierwszych 2 tygodni od wystąpienia senności lub do czasu poprawy i może być potrzebne rozważenie przerwania leczenia.

Choroby układu sercowo-naczyniowego:
Kefrenex należy ostrożnie stosować u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyniową mózgu, a także w przypadku innych stanów predysponujących do niskiego ciśnienia tętniczego.

Kwetiapina może powodować niedociśnienie ortostatyczne, szczególnie w początkowym okresie zwiększania dawki i dlatego w takim przypadku należy rozważyć podawanie mniejszej dawki lub wolniejsze zwiększanie dawki.

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

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

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

Złośliwy zespół neuroleptyczny
Występowanie złośliwego zespołu neuroleptycznego jest związane z leczeniem lekami przeciwpsychotycznymi, w tym również 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 produktem Kefrenex i zastosować odpowiednie leczenie.

Ciężka neutropenia:
Niezbyt często w badaniach klinicznych obserwowano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba neutrofili $<0,5 \times 10^9/l$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Brak dowodów na zależność od dawki. Podczas stosowania klinicznego, ustąpienie leukopenii i/lub neutropenii następowało po zaprzestaniu leczenia kwetiapiną. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka są mała liczba białych krwinek (ang. *White Blood Cell*- WBC) przed rozpoczęciem leczenia oraz wywołana przez leki neutropenia w wywiadzie. Należy przerwać leczenie kwetiapiną, jeśli liczba neutrofili wynosi $<1,0 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjenta w celu wykrycia wczesnych objawów infekcji i kontrolować ilość neutrofili (aż ich liczba zwiększy się ponad $1,5 \times l0^9/l$) (patrz punkt 5.1).

Interakcje
Patrz również 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, jeśli w opinii lekarza korzyści wynikające z leczenia kwetiapiną przeważają ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywać stopniowo i jeśli jest to konieczne zastąpić go lekiem niewpływającym na enzymy wątrobowe (np. walproinian sodu).

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

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

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

Wydłużenie odstępu QT
Dane z badań klinicznych oraz dotychczasowe doświadczenia ze stosowaniem kwetiapiny zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego nie potwierdziły związku kwetiapiny z przetrwałym wydłużeniem odstępu QT. Jednak po dopuszczeniu produktu do obrotu otrzymywano pojedyncze zgłoszenia wydłużenia odstępu QT po zastosowaniu 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 sercowo-naczyniowego lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy zachować ostrożność również kiedy kwetiapina jest stosowana jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT lub lekami neuroleptycznymi, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, zastoinową niewydolnością serca, przerostem mięśnia serca, hipokaliemią lub hipomagnezemią (patrz punkt 4.5).

Objawy odstawienia
Po nagłym zaprzestaniu podawania obserwowano wystąpienie następujących objawów odstawienia: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunkę, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Dlatego zaleca się stopniowe odstawianie kwetiapiny przez okres przynajmniej jednego do dwóch tygodni (patrz punkt 4.8)

Pacjenci w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych
Produkt Kefrenex nie jest zatwierdzony do leczenia pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu chorób otępiennych.
W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych, przeprowadzonych z udziałem pacjentów z otępieniem obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu naczyniowego mózgu. Mechanizm takiego działania nie jest znany. Nie można wykluczyć ryzyka dla innych leków przeciwpsychotycznych i w innych grupach pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Kefrenex u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

Meta- analiza atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychotycznymi w przebiegu choroby otępiennej występuje większe ryzyko zgonu w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Jednak w dwóch 10-tygodniowych badaniach kwetiapiny kontrolowanych placebo przeprowadzonych w takiej samej grupie pacjentów (n=710, średnia wieku 83 lata, grupa wiekowa 56-99 lat) śmiertelność w grupie leczonej kwetiapiną 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 chorobą otępienną, a stosowaniem kwetiapiny.

Dysfagia
Po zastosowaniu kwetiapiny zgłaszano dysfagię (patrz punkt 4.8) i aspirację.
Kwetiapina powinna być stosowana ostrożnie u pacjentów zagrożonych wystąpieniem zachłystowego zapalenia płuc.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE)
Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żylnej choroby zakrzepowo zatorowej (VTE). Pacjenci leczeni lekami przeciwpsychotycznymi często mają już nabyte czynniki

ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, dlatego zarówno przed leczeniem, jak i w trakcie leczenia kwetiapiną należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka tej choroby oraz zastosować środki zapobiegawcze.

Laktoza
Produkt leczniczy Kefrenex zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci cierpiący na rzadkie dziedziczne choroby związane z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozo-galaktozy nie powinni stosować tego produktu.

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ze względu na wpływ kwetiapiny na czynność ośrodkowego układu nerwowego, należy zachować ostrożność, stosując Kefrenex jednocześnie z innymi lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy i z alkoholem.
Głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest CYP 3A4. W badaniu klinicznym interakcji przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne stosowanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem, inhibitorem CYP3A4 powodowało od 5-krotne do 8-krotnego zwiększenia AUC (powierzchnia pola pod krzywą stężenia w czasie) dla kwetiapiny. Na tej podstawie, jednoczesne stosowanie kwetiapiny i inhibitorów CYP3A4 jest przeciwwskazane. Nie zaleca się także stosowania kwetiapiny jednocześnie z sokiem grejpfrutowym.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dawek wielokrotnych, prowadzonych w celu ustalenia farmakokinetyki kwetiapiny podawanej przed leczeniem i podczas leczenia karbamazepiną (lek indukujący enzymy wątrobowe), jednoczesne podanie karbamazepiny znacząco zwiększało klirens kwetiapiny. Powodowało to zmniejszenie ekspozycji układowej na kwetiapinę (mierzonej jako AUC) średnio do 13% ekspozycji występującej po podaniu samej kwetiapiny; u niektórych pacjentów obserwowano jeszcze silniejszy efekt. W wyniku tej interakcji stężenie kwetiapiny w osoczu może być mniejsze, co może wpływać na skuteczność kwetiapiny.
Jednoczesne stosowanie kwetiapiny i fenytoiny (innego leku indukującego enzymy mikrosomalne) powodowało istotne zwiększenie klirensu kwetiapiny o mniej więcej 450%. U pacjentów leczonych lekami indukującymi enzymy wątrobowe, leczenie kwetiapiną można rozpocząć, jeśli w opinii lekarza korzyść z zastosowania kwetiapiny przewyższa ryzyko wynikające z przerwania leczenia lekiem indukującym enzymy wątrobowe. Ważne jest, aby jakiekolwiek zmiany stosowania leku indukującego enzymy wątrobowe były stopniowe, a jeśli zachodzi taka potrzeba, był on zastąpiony innym lekiem nie wpływającym na enzymy wątrobowe (np. walproinian sodu) (patrz punkt 4.4).

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

Parametry farmakokinetyczne kwetiapiny nie zmieniają się istotnie po jednoczesnym zastosowaniu z lekami przeciwpsychotycznymi, tj. rysperidonem 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 przypadku jednoczesnego stosowania kwasu walproinowego i kwetiapiny farmakokinetyka nie zmienia się w stopniu klinicznie istotnym.

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

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

4.6 Ciąża i laktacja

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności kwetiapiny u kobiet w ciąży. Dotychczas nic nie wskazuje na szkodliwość w badaniach na zwierzętach, jednak nie badano możliwego wpływu na oko płodu. Kwetiapinę można stosować w okresie ciąży tylko wówczas, gdy korzyści dla matki są większe niż potencjalne ryzyko dla płodu. Obserwowano objawy odstawienia u noworodków, których matki przyjmowały kwetiapinę.

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

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

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

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia kwetiapiną to senność, zawroty głowy, suchość w jamie ustnej, łagodne osłabienie, zaparcia, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne i objawy niestrawności.
Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, w trakcie leczenia kwetiapiną może wystąpić zwiększenie masy ciała, omdlenia, złośliwy zespół neuroleptyczny, leukopenia, neutropenia, obrzęki obwodowe.

Częstości występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem kwetiapiny, zostały podane tabelarycznie poniżej zgodnie z zaleceniami CIOMS III Working Group 1995.

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często:	Leukopenia[1]
Niezbyt często:	Eozynofilia, trombocytopenia
Bardzo rzadko:	Neutropenia[1]
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często:	Nadwrażliwość
Bardzo rzadko:	Reakcja anafilaktyczna[6]
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Hiperprolaktynemia[16]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Rzadko:	Zwiększenie łaknienia
Bardzo rzadko:	Cukrzyca[1,5,6]
Zaburzenia psychiczne	

Często:	Przykre sny i koszmary senne
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Zawroty głowy[4, 17], senność[2, 17], bóle głowy
Często:	Omdlenie[4, 17], Objawy pozapiramidalne[1, 13], dyzatria
Niezbyt często:	Drgawki[1], zespół niespokojnych nóg, późne dyskinezy[1, 6]
Zaburzenia serca	
Często:	Tachykardia[4]
Zaburzenia oka	
Często:	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Niedociśnienie ortostatyczne[4, 17]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Suchość w jamie ustnej
Często:	Zaparcia, niestrawność
Niezbyt często:	Dysfagia[8]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko:	Żółtaczka[6]
Bardzo rzadko:	Zapalenie wątroby[6]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko:	Obrzęk naczynioruchowy[6], zespół Stevensa-Johnsona[6]
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Rzadko:	Priapizm, wyciek mleka poza okresem karmienia (mlekotok)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Objawy odstawienia [1,10]
Często:	Łagodna astenia, obrzęki obwodowe, rozdrażnienie
Rzadko:	Złośliwy zespół neuroleptyczny[1]
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Zwiększenie stężenia trójglicerydów w osoczu[11] Zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie frakcji cholesterolu LDL)[12] Zmniejszenie cholesterolu frakcji HDL[18], zwiększenie masy ciała[9]
Często:	Zwiększenie aktywności transaminaz (AlAT i AspAT)[3], zmniejszenie liczby neutrofili, zwiększenie stężenia glukozy do poziomu hiperglikemii[7]
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności GGTP[3], zmniejszenie liczby płytek krwi[14], wydłużenie odstępu QT[1, 13, 19].
Rzadko:	Zwiększenie fosfokinazy kreatynowej[15], żylna choroba zakrzepowo-zatorowa[1]

(1) Patrz punkt 4.4

(2) Senność może wystąpić zazwyczaj podczas pierwszych dwóch tygodni od rozpoczęcia zażywania leku i zazwyczaj ustępuje w trakcie przewlekłego stosowania kwetiapiny.

(3) Obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT) lub GGTP u niektórych pacjentów przyjmujących Kefrenex.

(4) Kwetiapina podobnie jak inne leki przeciwpsychotyczne blokujące receptory α_1, może często powodować niedociśnienie ortostatyczne związane z zawrotami głowy, tachykardią, a u niektórych pacjentów, omdlenia, szczególnie podczas początkowego okresu zwiększania dawki leku (patrz punkt 4.4).

(5) W bardzo rzadkich przypadkach dochodziło do nasilenia objawów stwierdzonej wcześniej cukrzycy.
(6) Dane dotyczące częstości działań niepożądanych pochodzą tylko z zastosowania klinicznego kwetiapiny.
(7) Stężenie glukozy we krwi na czczo ≥7,0 mmol/l lub stężenie glukozy we krwi nie na czczo ≥11,1 mmol/l przynajmniej w jednym badaniu.
(8) Zwiększenie częstości występowania utrudnień w połykaniu po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo było obserwowane tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej.
(9) W oparciu o >7% zwiększenie masy ciała w porównaniu z wyjściową. Występuje zwłaszcza podczas pierwszych tygodni leczenia u pacjentów dorosłych.
(10) Najczęściej występującymi objawami odstawienia obserwowanymi w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii były: bezsenność, nudności, bóle głowy, biegunka, wymioty, zawroty głowy i drażliwość. Częstość ich występowania zmniejszała się znacząco po tygodniu od zaprzestania leczenia.
(11) Stężenia trójglicerydów ≥200 mg/dl (≥2,258 mmol/l) (pacjenci ≥18 lat) lub ≥150 mg/dl (≥1,694 mm/l) (pacjenci <18 lat) przynajmniej w jednym badaniu.
(12) Stężenie cholesterolu ≥240 mg/dl (≥6,2064 mmol/l) (pacjenci ≥18 lat) lub ≥200 mg/dl (≥5,172 mmol/l) (pacjenci <18 lat) przynajmniej w jednym badaniu. Zwiększenie stężenia cholesterolu frakcji LDL≥30 mg/ml (≥0,769 mmol/l) obserwowano bardzo często. Średnia zmian u pacjentów, u których występowało zwiększenie, wyniosła 41,7 mg/dl (≥1,07 mmol/l).
(13) Patrz tekst poniżej.
(14) Liczba płytek ≤100 x 10^9/l przynajmniej w jednym przypadku.
(15) Zwiększenie aktywności fosfokinazy keratynowej raportowane w badaniach klinicznych niezwiązane z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.
(16) Stężenie prolaktyny (pacjenci >18 roku życia): >20µg/l (>869,56 pmol/l) mężczyźni; >30 µg/l (>1304,34 pmol/l) kobiety w każdym czasie.
(17) Mogą prowadzić do upadków.
(18) Cholesterol frakcji HDL: <40 mg/dl (1,025 mmol/l) mężczyźni; <50 mg/dl (1,282 mmol/l) kobiety w każdym przypadku.
(19) Pacjenci, u których stwierdzono QTc w zakresie od <450 msec do ≥450 msec ze zwiększeniem o ≥30 msec. W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny średnia zmiana i zakres pacjentów, u których nastąpiło znaczące klinicznie zwiększenie odstępu jest porównywalne z wynikiem grupy placebo.
Podczas leczenia lekami neuroleptycznymi obserwowano przypadki wydłużenia odstępu QTc, przedsionkowych zaburzeń rytmu; nagłych niespodziewanych zgonów; zatrzymania akcji serca, częstoskurcz komorowy typu *torsades de pointes*. Uważa się, że są one charakterystyczne dla tej grupy leków.
W krótkotrwałych badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny i placebo, u pacjentów ze schizofrenią lub epizodem manii w przebiegu choroby dwubiegunowej łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych była zbliżona do placebo (schizofrenia: 7,8% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 8,0% w grupie przyjmującej placebo; epizod manii w przebiegu choroby dwubiegunowej: 11,2% w grupie przyjmującej kwetiapinę i 11,4% w grupie przyjmującej placebo). W krótkotrwałych badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny i kontrolowanych placebo, u pacjentów z epizodem depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych w grupie otrzymującej kwetiapinę wynosiła 8,9% w porównaniu do 3,8% dla placebo, jednak częstość poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzji, zespołu pozapiramidowego, drżeń, dyskinez, dystonii, niepokoju, mimowolnych skurczów mięśni, nadaktywności psychomotorycznej i sztywności mięsni) była ogólnie nieduża i nie przekraczała 4% w żadnej z badanych grup.

Leczenie kwetiapiną było związane z niewielkim, zależnym od dawki, zmniejszeniem stężenia hormonów tarczycy we krwi, szczególnie T_4 i fT_4 (całkowitej i wolnej tyroksyny). Zmniejszenie to było największe w pierwszych 2-4 tygodniach leczenia kwetiapiną, nie odnotowano dalszego zmniejszania podczas długotrwałego leczenia. Prawie we wszystkich przypadkach przerwanie leczenia kwetiapiną powodowało powrót stężenia całkowitego i wolnego T_4 do wartości prawidłowych, niezależnie od czasu trwania leczenia. Niewielkie zmniejszenie stężenia hormonów tarczycy T_3 i rT_3 (całkowitej i

odwróconej trijodotyroniny) obserwowano tylko po stosowaniu dużych dawek kwetiapiny. Nie obserwowano zmian stężenia TBG ani zwiększenia stężenia TSH, nie obserwowano również objawów klinicznych niedoczynności tarczycy.

Dzieci i młodzież (od 10 do 17 lat)
Te same działania niepożądane co opisane powyżej u pacjentów dorosłych należy brać pod uwagę u dzieci i młodzieży. Poniższa tabela obrazuje działania niepożądane, które występują z większą częstością u dzieci i młodzieży (10-17 lat) w porównaniu z populacją pacjentów dorosłych lub działania niepożądane, które nie zostały zidentyfikowane w populacji pacjentów dorosłych.

Częstość działań niepożądanych jest uszeregowana następująco:
Bardzo często (>1/10), często (>1/100, <1/10). niezbyt często (>1/1000, <1/100), rzadko (>1/10000, 1/1000) i bardzo rzadko (<1/10000).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Zwiększenie łaknienia
Badania diagnostyczne:	
Bardzo często:	Zwiększenie stężenia prolaktyny[1], zwiększenie ciśnienia krwi[2]
Zaburzenia układu nerwowego:	
Bardzo często:	Objawy pozapiramidowe[3]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	
Często:	Drażliwość[4]

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

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono przypadek zgonu po ostrym przedawkowaniu kwetiapiny w dawce 13,6 grama w badaniu klinicznym, jak również po dopuszczeniu produktu do obrotu, po przyjęciu dawki 6 gramów samej kwetiapiny. Zgłoszono także przypadek przeżycia po przedawkowaniu 30 gramów kwetiapiny. Po dopuszczeniu produktu do obrotu otrzymano bardzo rzadko zgłoszenia zgonu, śpiączki lub wydłużenia odstępu QT po przedawkowaniu samej kwetiapiny.

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

Na ogół objawy przedmiotowe i podmiotowe są takie same, jak nasilone, znane działania farmakologiczne leku, to jest senność i uspokojenie, tachykardia i niedociśnienie.
Nie istnieje swoista odtrutka dla kwetiapiny. W razie ciężkiego zatrucia, należy uwzględnić możliwość zażycia kilku leków i pacjent powinien być leczony w oddziale intensywnej terapii, gdzie zaleca się uzyskanie i utrzymywanie drożności dróg oddechowych, aby zapewnić odpowiednie natlenowanie i wentylację oraz należy monitorować i podtrzymywać czynność układu sercowo-naczyniowego. Mimo że nie badano zapobiegania wchłanianiu przy przedawkowaniu, należy

rozważyć płukanie żołądka (po intubacji, jeśli pacjent jest nieprzytomny) i podanie węgla aktywowanego łącznie ze środkiem przeczyszczającym.

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: N 05 AH 04

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

Działania 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 a 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 standardowych leków przeciwpsychotycznych ma właściwości atypowe. Podczas przewlekłego stosowania kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów D_2. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie kataleptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D_2. Podczas przewlekłego stosowania kwetiapina wybiórczo hamuje przewodnictwo w neuronach układu limbicznego, wywołując blokadę depolaryzacyjną szlaku mezolimbicznego, ale nie wpływając na zawierające dopaminę neurony układu nigrostriatalnego. Ponadto, zarówno po ostrym, jak i przewlekłym podawaniu kwetiapina w minimalnym stopniu wywołuje objawy dystonii u małp rodzaju *Cebus* uwrażliwionych na działanie neuroleptyków podawaniem haloperydolu.

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

Wyniki czterech kontrolowanych badań klinicznych, w których oceniano dawki kwetiapiny do 800 mg na dobę w leczeniu objawów maniakalnych w przebiegu choroby dwubiegunowej, przy czym w dwóch badaniach stosowano kwetiapinę w monoterapii, a w dwóch w terapii skojarzonej z solami litu lub walproinianem sodu, nie wykazały różnic między grupami leczonymi kwetiapiną i placebo

pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków przeciwcholinergicznych.
W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo u pacjentów z psychozą starczą częstość występowania działań niepożądanych ze strony układu naczyniowego mózgu liczona na 100 pacjento-lat w grupie pacjentów leczonych kwetiapiną nie była większa niż w grupie otrzymującej placebo.

W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano kwetiapinę w monoterapii w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych, wykazała ona lepszą skuteczność niż placebo w zmniejszaniu objawów maniakalnych w trzecim i dwunastym tygodniu leczenia. Brak wyników badań długookresowych wskazujących na skuteczność kwetiapiny w zapobieganiu nawrotom epizodów manii lub depresji. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny z kwasem walproinowym lub solami litu w leczeniu ostrych, umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych w trzecim i szóstym tygodniu są ograniczone, jednak takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane przez pacjentów. W trzecim tygodniu stosowania tego typu leczenia występował efekt sumowania się działania leków. Inne badanie kliniczne nie wykazało sumowania działania leków w szóstym tygodniu leczenia.

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

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

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

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

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

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

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

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5x10^9$/l, częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochłonnych $<1,5x10^9$/l wynosiła 1,72% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę i 0,73% u pacjentów otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z kontrolą innego leku, u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5x10^9$/l) częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochłonnych $<0,5x10^9$/l wynosiła 0,21% u pacjentów leczonych kwetiapiną i 0% u pacjentów otrzymujących placebo, natomiast częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby neutrofilów między $\geq 0,5$ i $<1,0x10^9$/l wynosiła 0,75% u pacjentów leczonych kwetiapiną i 0,11% u pacjentów otrzymujących placebo.

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

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

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

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

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

Objawy pozapiramidowe
W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym nad zastosowaniem produktu w monoterapii u pacjentów w wieku od 13 do 17 lat ze schizofrenią, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 12,9% dla kwetiapiny i 5,3% dla placebo, chociaż częstość poszczególnych objawów (np. akatyzja, drżenia, zespół pozapiramidowy, hipokinezja, niepokój, nadreaktywność ruchowa, sztywność mięśni, dyskinezy) nie przekraczała 4,1% w żadnej z badanych

grup. W krótkotrwałym kontrolowanym placebo badaniu klinicznym nad zastosowaniem produktu w monoterapii u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) z manią w przebiegu choroby dwubiegunowej, łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 3,6% dla kwetiapiny i 1,1% dla placebo. W długotrwałym, otwartym badaniu nad zastosowaniem kwetiapiny w przebiegu schizofrenii i choroby dwubiegunowej łączna częstość występowania objawów pozapiramidowych (EPS) wymagających interwencji medycznej wynosiła 10%.

Zwiększenie masy ciała
W krótkotrwałych badaniach klinicznych u pacjentów pediatrycznych (od 10 do 17 lat) 17% pacjentów leczonych kwetiapiną i 2,5% placebo zwiększyło masę ciała >7% ich wagi. W celu uwzględnienia prawidłowego wzrostu w dłuższym okresie, przyjęto, jako miernik klinicznie istotnej zmiany, zwiększenie o przynajmniej 0,5 standardowego odchylenia od wartości początkowych dla BMI. Po 26 tygodniach leczenia kwetiapiną 18,3% pacjentów spełniło to kryterium.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana i metabolizowana w dużym stopniu . Przyjmowanie z pożywieniem nie ma znaczącego wpływu na biodostępność kwetiapiny. Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza. Maksymalne stężenie molowe norkwetiapiny w stanie stacjonarnym wynosi 35% wartości uzyskiwanej dla kwetiapiny. Okres półtrwania w fazie eliminacji kwetiapiny i norkwetiapiny wynosi odpowiednio około 7 i 12 godzin.

Farmakokinetyka kwetiapiny i norkwetiapiny jest liniowa i zależna od dawki. Farmakokinetyka kwetiapiny nie różni się u mężczyzn i kobiet.

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

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

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

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

Ustalono, że kwetiapina i kilka jej metabolitów są słabymi inhibitorami aktywności ludzkiego cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Zahamowanie cytochromu CYP zachodzi wyłącznie w

stężeniach około 5 do 50 razy większych niż obserwowane u ludzi w zakresie dawek od 300 mg do 800 mg na dobę. W związku z tymi wynikami badań *in vitro,* jest mało prawdopodobne, aby jednoczesne stosowanie kwetiapiny z innymi lekami powodowało klinicznie istotne zahamowanie metabolizmu innego leku za pośrednictwem cytochromu P450. Z badań przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że kwetiapina może pobudzać enzymy cytochromu P450. Jednak w celowanym badaniu interakcji u pacjentów z psychozami nie obserwowano zwiększenia aktywności cytochromu P450 po podaniu kwetiapiny.

Dzieci i młodzież (od 10 do 17 lat)
Poddano analizie dane z badań farmakokinetycznych przeprowadzonych z udziałem 9 dzieci w wieku 10–12 lat i 12 młodych pacjentów stosujących ustalone dawki 400 mg kwetiapiny 2 razy na dobę. W stanie stacjonarnym i przy stałym dawkowaniu stężenie w osoczu kwetiapiny u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) było na ogół podobne, jak u pacjentów dorosłych, chociaż C_{max} u dzieci było w górnej wartości obserwowanej u dorosłych. Wartości AUC i C_{max} czynnego metabolitu, norkwetiapiny, były większe, w przybliżeniu odpowiednio 62% i 49 % u dzieci (10-12 lat) oraz odpowiednio 28% i 14% u młodzieży (13-17 lat) w porównaniu z pacjentami dorosłymi. Brak dostępnych informacji dla kwetiapiny u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

U szczurów obserwowano zmianę pigmentacji tarczycy, u małp *Cynomolgus* hipertrofię komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego, zmniejszenie stężenia T_3, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby białych i czerwonych krwinek, u psów zmętnienie rogówki i zaćmę.
Dane te należy wziąć pod uwagę, rozważając korzyści i ryzyko leczenia dla pacjenta.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Hypromeloza 2910
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Karboksymetyloskrobia (Typ A)
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna pH 102
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki:
Opadry White 20A28735
Hydropropyloceluloza
Hypromeloza 2910
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczyste blistry PVC/Al.

Wielkości opakowań:
Blistry:

Kefrenex, 300 mg, tabletki powlekane:
10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 i 240 sztuk tabletek (w blistrach po 10 tabletek).

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Axxon Sp. z o.o.,
ul. Puławska 314,
02-819 Warszawa
Polska

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

15740

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

09.07.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.09.2010