

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kefrenex, 25 mg, tabletki powlekane
Kefrenex, 100 mg, tabletki powlekane
Kefrenex, 200 mg, tabletki powlekane
Kefrenex, 300 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana Kefrenex, 25 mg zawiera 25 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Każda tabletki powlekana Kefrenex, 100 mg zawiera 100 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Każda tabletki powlekana Kefrenex, 200 mg zawiera 200 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).
Każda tabletki powlekana Kefrenex, 300 mg zawiera 300 mg kwetiapiny (w postaci kwetiapiny fumaranu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna i żółcień pomarańczowa (E 110).

Każda tabletki powlekana Kefrenex, 25 mg zawiera 7 mg laktozy jednowodnej i 0,003 mg żółci pomarańczowej (E 110).

Każda tabletki powlekana Kefrenex, 100 mg zawiera 28 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana Kefrenex, 200 mg zawiera 56 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana Kefrenex, 300 mg zawiera 84 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Kefrenex, 25 mg: okrągłe, o średnicy 5,7 mm, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kolorze brzoskwiniowym.

Kefrenex, 100 mg: okrągłe, o średnicy 9,1 mm, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kolorze żółtym, z linią podziału po jednej stronie.

Kefrenex, 200 mg: okrągłe, o średnicy 12,1 mm, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kolorze białym, z linią podziału po jednej stronie.

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

Tabletki Kefrenex, 100 mg, 200 mg, 300 mg można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Kefrenex jest wskazany:

- w leczeniu schizofrenii.
- w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej:
 - w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej
 - w leczeniu epizodów ciężkiej depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej
 - w zapobieganiu nawrotom epizodów maniakalnych lub epizodów depresji u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, którzy reagowali na wcześniejsze leczenie kwetiapiną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dla każdego wskazania schemat dawkowania jest inny. Należy się upewnić, że pacjent otrzymał dokładne informacje dotyczące dawkowania odpowiedniego dla jego choroby.

Dawkowanie

Dorośli

W leczeniu schizofrenii

Produkt leczniczy Kefrenex należy podawać dwa razy na dobę.

Całkowita dawka dobową 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 umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej

W leczeniu epizodów maniakalnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej produkt leczniczy Kefrenex 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.) 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 dobową w leczeniu podtrzymującym może wynosić od 200 mg do 800 mg na dobę. Zwykle dawka skuteczna wynosi od 400 mg do 800 mg na dobę.

W leczeniu ciężkich epizodów depresyjnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Produkt leczniczy Kefrenex należy podawać raz na dobę, przed snem. Całkowita dawka dobową przez pierwsze cztery dni leczenia wynosi: 50 mg (dzień 1.), 100 mg (dzień 2.), 200 mg (dzień 3.), 300 mg (dzień 4.). Zalecana dawka dobową 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 jednak odnieść korzyści z zażywania dawki dobowej 600 mg. Dawki większe niż 300 mg powinny być zalecane przez lekarza doświadczonego w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. Badania kliniczne wykazały, że w indywidualnych przypadkach można rozważyć zmniejszenie dawki dobowej do minimum 200 mg ze względu na złą tolerancję leku.

W zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej

W zapobieganiu nawrotom epizodów manii, mieszanych lub epizodów depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, pacjenci, u których opanowano kwetiapiną objawy choroby afektywnej 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.

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

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

Dzieci i młodzież

Nie jest wskazane stosowanie produktu leczniczego 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 kwetiapiny 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 ze znanymi zaburzeniami czynności wątroby należy rozpoczynać leczenie od dawki dobowej 25 mg. Dawkę można zwiększać codziennie o 25-50 mg do dawki skutecznej, zależnie od odpowiedzi klinicznej i tolerancji leczenia przez pacjenta.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Kefrenex można podawać z pokarmem lub bez.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ produkt leczniczy Kefrenex ma kilka wskazań, dlatego profil bezpieczeństwa należy określić w oparciu o indywidualne rozpoznanie i dawkę stosowaną u pacjenta.

Dzieci i młodzież

Nie jest wskazane stosowanie kwetiapiny u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat z powodu braku danych dotyczących stosowania leku w tej grupie wiekowej. Dane z badań klinicznych z zastosowaniem 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, wymioty, zapalenie błony śluzowej nosa i omdlenie) lub mogły mieć dla nich inne następstwa (objawy pozapiramidowe i drażliwość) i wystąpiło działanie niepożądane, które nie było znane wcześniej z badań u osób dorosłych

(zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi). U dzieci i młodzieży obserwowano również zmiany czynności gruczołu tarczowego.

Nie prowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego (powyżej 26 tygodni) stosowania kwetiapiny, 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, manią i depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej wykazały, że stosowanie kwetiapiny było związane z częstszym występowaniem objawów pozapiramidowych (EPS) w porównaniu z grupą placebo (patrz punkt 4.8).

Samobójstwa/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego

Depresja w przebiegu choroby afektywnej 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 uzyskania poprawy. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstw może być zwiększone we wczesnej fazie poprawy stanu klinicznego pacjenta.

Dodatkowo, lekarz powinien rozważyć ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych po nagłym przerwaniu stosowania kwetiapiny, z powodu znanych czynników ryzyka związanych z leczoną chorobą.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywana jest kwetiapina, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z epizodami ciężkiej depresji. W związku z tym, u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych, należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z epizodami ciężkiej depresji.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający znacznego stopnia skłonności samobójcze przed rozpoczęciem leczenia, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych, dlatego należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad produktami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone, w porównaniu z placebo, ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowania lub myśli samobójcze oraz nietypowe zmiany w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

W krótkoterminowych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów z ciężką depresją w przebiegu choroby afektywnej 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% vs. 0% odpowiednio). W populacyjnym badaniu retrospektywnym, oceniającym stosowanie kwetiapiny w leczeniu pacjentów z ciężką depresją wykazano zwiększone ryzyko samookaleczenia i prób samobójczych u pacjentów w wieku od 25 do 64 lat, u których w wywiadzie nie występowały zdarzenia związane z samookaleczeniami podczas stosowania kwetiapiny z innymi lekami przeciwdepresyjnymi.

Ryzyko zmian metabolicznych

Ze względu na obserwowane ryzyko pogorszenia profilu metabolicznego, w tym zmian masy ciała, stężenia glukozy we krwi (patrz hiperglikemia) i stężenia lipidów, które obserwowano w badaniach klinicznych, parametry metaboliczne pacjentów należy ocenić w momencie rozpoczęcia leczenia oraz należy regularnie kontrolować zmiany tych parametrów w czasie trwania leczenia. W przypadku

pogorszenia tych parametrów należy zastosować odpowiednie do stanu pacjenta postępowanie kliniczne (patrz również 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 afektywnej dwubiegunowej (patrz punkty 4.8 i 5.1).

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

Dyskinezy późne

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

Senność i zawroty głowy

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 afektywnej dwubiegunowej, objawy te występowały zazwyczaj podczas pierwszych trzech dni leczenia i miały nasilenie przede wszystkim łagodne do umiarkowanego. Pacjenci, u których występuje senność o ciężkim nasileniu, mogą wymagać częstszych wizyt przez pierwsze 2 tygodnie od wystąpienia senności lub do czasu poprawy; można też rozważyć przerwanie leczenia.

Niedociśnienie ortostatyczne

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

Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą układu krążenia, zaburzeniami krążenia mózgowego i wszelkimi innymi stanami mogącymi predysponować do hipotonii. W przypadku wystąpienia hipotonii ortostatycznej należy rozważyć zmniejszenie dawki lub bardziej stopniowe jej zwiększanie, zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Zespół bezdechu sennego

Zespół bezdechu sennego obserwowano u pacjentów leczonych kwetiapiną. Kwetiapinę należy ostrożnie stosować u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki hamujące czynność ośrodkowego układu nerwowego, pacjentów z bezdechem sennym w wywiadzie lub narażonych na wystąpienie bezdechu sennego, takich jak pacjenci z nadwagą lub otyłością oraz pacjenci płci męskiej.

Napady drgawkowe

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano różnicy w częstości napadów drgawkowych u pacjentów leczonych kwetiapiną lub otrzymujących placebo. Brak danych na temat częstości występowania napadów drgawkowych u pacjentów z padaczką 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 produktami 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.

Zespół serotoninowy

Jednoczesne podawanie produktu Kefrenex i innych leków serotoninergicznych, takich jak inhibitory MAO, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy i noradrenaliny (SNRI) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą powodować zespół serotoninowy, będący stanem mogącym zagrażać życiu (patrz punkt 4.5).

Jeśli leczenie w skojarzeniu z innymi lekami serotoninergicznym jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważne obserwowanie pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i podczas zwiększania dawki. Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe.

Jeśli podejrzewa się wystąpienie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu leczniczego, w zależności od nasilenia objawów.

Ciężka neutropenia i agranulocytoza

Niezbyt często w badaniach klinicznych obserwowano występowanie ciężkiej neutropenii (liczba neutrofilów $<0,5 \times 10^9/l$). Większość przypadków ciężkiej neutropenii wystąpiła kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia kwetiapiną. Brak dowodów na zależność od dawki. Po wprowadzeniu do obrotu zgłoszono kilka przypadków zakończonych zgonem. Prawdopodobnymi czynnikami ryzyka są mała liczba białych krwinek (ang. *White Blood Cell* WBC) przed rozpoczęciem leczenia oraz neutropenia spowodowana przez leki w wywiadzie. Jednak zdarzało się również, że neutropenia występowała u pacjentów nieobciążonych czynnikami ryzyka. Należy przerwać leczenie kwetiapiną, jeśli liczba neutrofilów wynosi $<1,0 \times 10^9/l$. Należy obserwować pacjenta w celu wykrycia wczesnych objawów infekcji i kontrolować liczbę neutrofilów (aż ich liczba przekroczy $1,5 \times 10^9/l$) (patrz punkt 5.1).

Możliwość neutropenii należy brać pod uwagę u pacjentów z zakażeniem lub gorączką, szczególnie w przypadku braku ewidentnego czynnika (czynników) predysponujących i należy wówczas zastosować odpowiednie postępowanie kliniczne.

Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłaszania wystąpienia objawów przedmiotowych i (lub) podmiotowych wskazujących na agranulocytozę lub zakażenie (np. wystąpienie gorączki, osłabienia, senności, bólu gardła) w dowolnym momencie podczas leczenia kwetiapiną. U tych pacjentów należy bezzwłocznie oznaczyć liczbę białych krwinek WBC oraz bezwzględną liczbę neutrofilów (ANC), zwłaszcza w przypadku braku czynników sprzyjających opisanym zaburzeniom.

Działanie przeciwcholinergiczne (muskarynowe)

Norkwetiapina, czynny metabolit kwetiapiny wykazuje umiarkowane do silnego powinowactwo do różnych podtypów receptorów muskarynowych. Przyczynia się to do występowania działań niepożądanych wynikających z działania przeciwcholinergicznego podczas stosowania kwetiapiny w zalecanych dawkach, stosowanie jednocześnie z innymi lekami mającymi działanie przeciwcholinergiczne oraz w przypadku przedawkowania. Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki o działaniu przeciwcholinergicznym (muskarynowym). Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zdiagnozowanym zatrzymaniem moczu lub zatrzymaniem moczu w wywiadzie, klinicznie istotnym przerostem gruczołu krokowego, niedrożnością jelit lub podobnymi zaburzeniami, zwiększonym ciśnieniem śródgałkowym lub jaskrą z wąskim kątem przesączania (patrz punkty 4.5, 4.8, 5.1 i 4.9).

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, aby zmiany leku indukującego enzymy wątrobowe dokonywać stopniowo i jeśli jest to konieczne, zastąpić go lekiem niewpływającym na enzymy wątrobowe (np. walproinianem sodu).

Masa ciała

U pacjentów przyjmujących kwetiapinę stwierdzano przyrost masy ciała. Zmianę tę należy monitorować i odpowiednio leczyć, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Hiperglikemia

Rzadko zgłaszano przypadki hiperglikemii i (lub) rozwoju lub nasilenia cukrzycy, której czasem towarzyszyła kwasica ketonowa lub śpiączka, w tym kilka przypadków śmiertelnych (patrz punkt 4.8). Niekiedy donoszono o wcześniejszym zwiększeniu masy ciała, co mogło być czynnikiem predysponującym. Zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi stosowania leków przeciwpsychotycznych. Pacjenci stosujący jakikolwiek lek przeciwpsychotyczny, w tym kwetiapinę, powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperglikemii (takich jak polidypsja, poliuria, polifagia i osłabienie), a pacjenci z cukrzycą lub czynnikami ryzyka wystąpienia cukrzycy powinni być regularnie monitorowani pod kątem pogorszenia kontroli stężenia glukozy. Należy regularnie sprawdzać masę ciała.

Lipidy

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

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. W badaniach porejestacyjnych 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 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).

Zapalenie mięśnia sercowego i kardiomiopatia

Zapalenie mięśnia sercowego i kardiomiopatia były zgłaszane w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu kwetiapiny do obrotu (patrz punkt 4.8). U pacjentów z podejrzeniem kardiomiopatii lub zapaleniem mięśnia sercowego należy rozważyć przerwanie leczenia kwetiapiną.

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR)

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR) obejmujące zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) oraz reakcję polekową z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) były zgłaszane bardzo rzadko podczas leczenia kwetiapiną. Ciężkie skórne działania niepożądane często występują jako kombinacja następujących objawów: rozległa wysypka skórna lub złuszczone zapalenie skóry, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych i możliwa eozynofilia. W przypadku wystąpienia oznak i symptomów ciężkich skórnych reakcji niepożądanych należy natychmiast przerwać stosowanie kwetiapiny i rozważyć alternatywne leczenie.

Objawy odstawienia

Po nagłym zaprzestaniu podawania obserwowano następujące objawy 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 psychiatrycznymi w przebiegu chorób otępiennych

Kwetiapina nie jest zatwierdzona do leczenia pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychiatrycznymi 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 kwetiapiny u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

Metaanaliza atypowych leków przeciwpsychotycznych wykazała, że u pacjentów w podeszłym wieku z objawami psychiatrycznymi w przebiegu choroby otępiennej, ryzyko zgonu jest większe niż w grupie otrzymującej placebo. W dwóch 10-tygodniowych badaniach kwetiapiny kontrolowanych placebo przeprowadzonych w takiej 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, ale odpowiadały one przewidywaniom dla tej populacji.

Pacjenci w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona (PD)/parkinsonizm

W populacyjnym badaniu retrospektywnym, oceniającym stosowanie kwetiapiny w leczeniu pacjentów z epizodami ciężkiej depresji (MDD) wykazano zwiększone ryzyko zgonu podczas stosowania kwetiapiny u pacjentów w wieku > 65 lat. Zależność ta nie była obserwowana po wykluczeniu z analizy pacjentów z chorobą Parkinsona (PD). Należy zachować ostrożność podczas przepisywania kwetiapiny pacjentom w podeszłym wieku z chorobą Parkinsona.

Dysfagia

Po zastosowaniu kwetiapiny zgłaszano zaburzenia połykania (patrz punkt 4.8).

Kwetiapinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zachłystowego zapalenia płuc.

Zaparcia i niedrożność jelit

Zaparcia stanowią czynnik ryzyka niedrożności jelit. Podczas stosowania kwetiapiny obserwowano zaparcia i niedrożność jelit (patrz punkt 4.8). Donoszono także o przypadkach zgonów pacjentów, którzy znajdowali się w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia niedrożności jelit, w tym tych, którzy otrzymywali jednocześnie wiele leków, zmniejszających perystaltykę jelit i (lub) nie zgłaszali objawów zaparcia. Pacjenci z zaparciem i (lub) niedrożnością jelit wymagają uważnego monitorowania i odpowiedniego leczenia.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE)

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE). Pacjenci, u których stosuje się leki przeciwpsychotyczne często mają już nabyte czynniki ryzyka żyłnej 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.

Zapalenie trzustki

Podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zapalenia trzustki. W zgłoszeniach po wprowadzeniu do obrotu u wielu pacjentów, występowały czynniki ryzyka, mające stwierdzony związek z zapaleniem trzustki, takie jak: zwiększone stężenie triglicerydów (patrz punkt 4.4), kamienie żółciowe i nadużywanie alkoholu, choć nie wszystkie przypadki były obciążone czynnikami ryzyka.

Niewłaściwe stosowanie i nadużywanie

Zgłaszano przypadki niewłaściwego stosowania i nadużywania. Zaleca się ostrożność podczas przepisywania kwetiapiny pacjentom z uzależnieniem od alkoholu lub leków w wywiadzie.

Dodatkowe informacje

Dane dotyczące stosowanych jednocześnie kwetiapiny i kwasu walproinowego lub litu w epizodach manii o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego są ograniczone, jednak terapia łączna była dobrze tolerowana (patrz punkty 4.8 i 5.1). Z danych wynika, że w 3. tygodniu występuje działanie addycyjne.

Laktoza jednowodna

Tabletki produktu leczniczego Kefrenex zawierają laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Żółcień pomarańczowa (E 110)

Tabletki produktu leczniczego Kefrenex 25 mg zawierają żółcień pomarańczową (E 110), która może powodować reakcje alergiczne.

Sód

Tabletki produktu leczniczego Kefrenex zawierają mniej niż 1 mmol (23mg) sodu na tabletkę 25 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na wpływ kwetiapiny na czynność ośrodkowego układu nerwowego, należy zachować ostrożność, stosując Kefrenex jednocześnie z innymi produktami leczniczymi działającymi na ośrodkowy układ nerwowy i z alkoholem.

Kwetiapinę należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z produktami leczniczymi serotoninergicznymi, takimi jak inhibitory MAO, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, ze względu na zwiększone ryzyko zespołu serotoninowego, będącego stanem mogącym zagrażać życiu (patrz punkt 4.4).

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów przyjmujących inne leki o działaniu przeciwocholinergicznym (muskarynowym) (patrz punkt 4.4).

Głównym izoenzymem układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest CYP3A4. W badaniu klinicznym interakcji przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne stosowanie kwetiapiny (w dawce 25 mg) z ketokonazolem, inhibitorem CYP3A4, powodowało od 5- do 8-krotnego zwiększenie 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 spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia kwetiapiną.

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, aby jakiegokolwiek zmiany stosowania leku indukującego enzymy wątrobowe były stopniowe, a jeśli zachodzi taka potrzeba, był on zastąpiony innym lekiem, który nie wpływa 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 CYP2D6) lub fluoksetyną (znanym inhibitorem CYP3A4 i CYP2D6).

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 porównawczym litu i kwetiapiny z placebo i kwetiapiną u dorosłych pacjentów z ostrą manią, częściej obserwowano zdarzenia związane z objawami pozapiramidowymi (w szczególności drżenie), senność i zwiększenie masy ciała w grupie otrzymującej dodatkowo lit niż w grupie otrzymującej dodatkowo placebo (patrz punkt 5.1).

W przypadku jednoczesnego stosowania kwasu walproinowego i kwetiapiny ich farmakokinetyka nie zmienia się w stopniu klinicznie istotnym. W retrospektywnym badaniu u dzieci i młodzieży otrzymujących walproinian, kwetiapinę lub oba leki, stwierdzono większą częstość leukopenii i neutropenii u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone niż w grupach, w których stosowano monoterapię.

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

Zalecana jest ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kwetiapiny z produktami leczniczymi, które mogą powodować zaburzenia elektrolitowe lub wydłużać odstęp QT.

Zgłaszano przypadki fałszywie dodatniego wyniku testu immunologicznego na obecność metadonu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych u pacjentów, którzy stosowali kwetiapinę. Zaleca się potwierdzenie kwestionowanego wyniku przez wykonanie odpowiedniego badania chromatograficznego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Pierwszy trymestr

Umiarkowana ilość opublikowanych danych dotyczących ekspozycji na kwetiapinę w czasie ciąży (pomiędzy 300 a 1 000 zakończonych ciąż), włączając indywidualne raporty i niektóre badania obserwacyjne, nie wskazuje na zwiększone ryzyko wystąpienia wad rozwojowych spowodowanych leczeniem. Jednakże, na podstawie wszystkich dostępnych danych, nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków na ten temat. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Dlatego też kwetiapina powinna być stosowana w czasie ciąży tylko wtedy, gdy ewentualne korzyści uzasadniają możliwe ryzyko.

Trzeci trymestr

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym kwetiapiny) w trzecim trymestrze ciąży, są narażone na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, włącznie z objawami pozapiramidowymi i (lub) objawami odstawienia, które po porodzie mogą mieć różne nasilenie i czas trwania. Obserwowano pobudzenie, nadciśnienie, niedociśnienie, drżenia, senność, niewydolność oddechową lub zaburzenia odżywiania. W związku z tym należy uważnie obserwować noworodki.

Karmienie piersią

Biorąc pod uwagę bardzo ograniczone dane z opublikowanych raportów na temat wydzielania kwetiapiny do mleka kobiecego, informacje w odniesieniu do kwetiapiny stosowanej w dawce terapeutycznej wydają się być niespójne. Ze względu na brak szczegółowych danych, należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie kwetiapiną biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią i korzyści dla matki wynikające z leczenia.

Płodność

Wpływ kwetiapiny na płodność u ludzi nie był oceniany. U szczurów obserwowano działania wynikające ze zwiększonego stężenia prolaktyny we krwi, chociaż nie można tych wyników odnieść bezpośrednio do ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Kefrenex 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 maszyn, dopóki nie jest znana indywidualna wrażliwość pacjenta na lek.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia kwetiapiną ($\geq 10\%$) to: senność, zawroty głowy, ból głowy, suchość w jamie ustnej, objawy odstawienia, zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie cholesterolu LDL), zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL, zwiększenie masy ciała, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i objawy pozapiramidowe.

Częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem kwetiapiny, zostały podane tabelarycznie (Tabela 1.) poniżej zgodnie z zaleceniami CIOMS III Working Group 1995.

Tabela 1. Działania niepożądane związane z leczeniem kwetiapiną

Częstość występowania działań niepożądanych została uszeregowana w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszone stężenie hemoglobiny ²²	Leukopenia ^{1, 28} , zmniejszona liczba neutrofilów, zwiększona liczba eozynofili ²⁷	Neutropenia ¹ Trombocytopenia Niedokrwistość, zmniejszona liczba płytek krwi ¹³	Agranulocytoza ²⁶		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość (w tym skórne reakcje alergiczne)		Reakcje anafilaktyczne ⁵	
Zaburzenia endokrynologiczne		Hiperprolaktynemia ¹⁵ Zmniejszenie stężenia całkowitej T ₄ ²⁴ , zmniejszenie stężenia wolnej T ₄ ²⁴ , zmniejszenie	Zmniejszenie stężenia wolnej T ₃ ²⁴ Niedoczynność tarczycy ²¹		Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego	

		stężenia całkowitej T ₃ ²⁴ , zwiększenie stężenia TSH ²⁴				
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy ^{10,30} Zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (głównie frakcji LDL cholesterolu) ^{11,30} Zmniejszenie stężenia frakcji HDL cholesterolu ^{17,30} Zwiększenie masy ciała ^{8,30}	Zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia glukozy we krwi do stanu hiperglikemicznego ^{6,30}	Hiponatremia ¹⁹ Cukrzyca ^{1,5} Nasilenie istniejącej cukrzycy	Zespół metaboliczny ²⁹		
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		Nietypowe sny i koszmary senne Myśli i zachowania samobójcze ²⁰		Somnambulizm i związane z nim reakcje, takie jak mówienie przez sen oraz zaburzenie odżywiania związane ze snem		
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Zawroty głowy ^{4,16} Senność ^{2,16} Ból głowy Objawy pozapiramidowe ^{1,21}	Dyzartria	Napady drgawek ¹ Zespół niespokojnych nóg Dyskinezy późne ^{1,5} Omdlenia ^{4,16}			
<i>Zaburzenia serca</i>		Tachykardia ⁴ Kołatania serca ²³	Wydłużenie odstępu QT ^{1,12,18} Bradykardia ³²			Kardiomiopatia Zapalenie mięśnia sercowego
<i>Zaburzenia oka</i>		Niewyraźne widzenie				
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		Niedociśnienie ortostatyczne ^{4,16}		Żylna choroba zakrzepowozatorowa ¹		Udar ³³
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		Duszność ²³	Zapalenie błony śluzowej nosa			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Zaparcia Niestrawność Wymioty ²⁵	Zaburzenia połykania ⁷	Zapalenie trzustki ¹ Niedrożność jelit		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy ³ , zwiększenie aktywności gamma-GT ³	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT) w surowicy ³	Żółtaczka ⁵ Zapalenie wątroby		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>					Obrzęk naczynioruchowy ⁵ Zespół Stevensa – Johnsona ⁵	Toksyczne, martwicze oddzielanie się naskórka Rumień wielopostaciowy Wysypka z

						eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) Zapalenie naczyń krwionośnych skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Rabdomioliza	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Zatrzymanie moczu			
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy						Noworodkowy zespół odstawienia ³¹
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia funkcji seksualnych	Priapizm Mlekotok Obrzęk piersi Zaburzenia miesiączkowania		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Objawy odstawienia ^{1,9}	Łagodna postać astenii Obrzęk obwodowy Drażliwość Gorączka		Złośliwy zespół neuroleptyczny ¹ Hipotermia		
Badania diagnostyczne				Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi ¹⁴		

- (1) Patrz punkt 4.4.
- (2) Senność może wystąpić zazwyczaj podczas pierwszych dwóch tygodni od rozpoczęcia przyjmowania produktu leczniczego i zwykle ustępuje w trakcie przewlekłego stosowania kwetiapiny.
- (3) Obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT) (zmiany od wartości prawidłowych do $\geq 3x$ górnej prawidłowej wartości w dowolnym momencie) oraz gamma-GT u niektórych pacjentów przyjmujących kwetiapinę. Te zmiany zwykle ustępowały 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 podczas początkowego okresu zwiększania dawki produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).
- (5) Oszacowane częstości działań niepożądanych pochodzą jedynie z danych rejestracyjnych dla kwetiapiny.
- (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 zaburzeń połykania po zastosowaniu kwetiapiny w porównaniu z placebo obserwowano tylko w badaniach klinicznych dotyczących epizodów depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.
- (8) W oparciu o $>7\%$ zwiększenie masy ciała w porównaniu z wyjściową. Występuje zwłaszcza u pacjentów dorosłych w pierwszych tygodniach leczenia.
- (9) 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 jednym tygodniu od zaprzestania leczenia.
- (10) Stężenia triglicerydów ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ 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/dL ($\geq 6,2064$ 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 ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L) obserwowano bardzo często. Średnia zmiana u pacjentów, u których występowało zwiększenie, wyniosła 41,7 mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).
- (12) Patrz tekst poniżej.
- (13) Liczba płytek $\leq 100 \times 10^9/L$ przynajmniej w jednym przypadku.

- (14) Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej zgłaszane w badaniach klinicznych niezwiązane z występowaniem złośliwego zespołu neuroleptycznego.
- (15) Stężenie prolaktyny (pacjenci >18 roku życia): >20 µg/L (>869,56 pmol/L) mężczyźni; >30 µg/L (>1304,34 pmol/L) kobiety w dowolnym czasie.
- (16) Mogą prowadzić do upadków.
- (17) Cholesterol frakcji HDL: <40 mg/dL (1,025 mmol/L) mężczyźni; <50 mg/dL (1,282 mmol/L) kobiety w dowolnym czasie.
- (18) Pacjenci, u których stwierdzono wydłużenie odstępu QT 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 u pacjentów, u których nastąpiło znaczące klinicznie zwiększenie odstępu są porównywalne z wynikiem grupy placebo.
- (19) Co najmniej jeden przypadek zmiany stężenia w zakresie od >132 mmol/L do ≤132 mmol/L.
- (20) Podczas leczenia kwetiapiną lub zaraz po przerwaniu stosowania leku obserwowano przypadki wyobrażeń i zachowań samobójczych (patrz punkty 4.4 i 5.1).
- (21) Patrz punkt 5.1.
- (22) U 11% pacjentów biorących udział we wszystkich badaniach nad kwetiapiną (włączając otwarte), zaobserwowano przynajmniej jeden przypadek zmniejszenia stężenia hemoglobiny do ≤13 g/dL (8,07 mmol/L) u mężczyzn i ≤12 g/dL (7,45 mmol/L) u kobiet. U tych pacjentów średnie maksymalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny za każdym razem wynosiło -1,50 g/dL.
- (23) Zgłoszenia te często występowały w przypadku tachykardii, zawrotów głowy, niedociśnienia ortostatycznego i (lub) istniejącej choroby serca lub układu oddechowego.
- (24) Na podstawie zmian od wartości prawidłowych do wartości potencjalnie istotnych klinicznie, w dowolnym czasie po rozpoczęciu badania i we wszystkich badaniach. Zmiany stężeń całkowitej T₄, wolnej T₄, całkowitej T₃ i wolnej T₃ były określone jako <0,8 x limit dolnej granicy normy (pmol/L) oraz zmiana stężenia TSH >5 mIU/L w dowolnym czasie.
- (25) Na podstawie zwiększonej częstości wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i powyżej).
- (26) Na podstawie zmiany liczby neutrofilów od wartości prawidłowych ≥1,5x10⁹/L do <0,5x10⁹/L w dowolnym czasie w trakcie leczenia oraz na podstawie pacjentów z ciężką neutropenią <0,5x10⁹/L i wystąpienia zakażenia w toku wszystkich badań klinicznych kwetiapiny (patrz punkt 4.4).
- (27) Na podstawie zmian od wartości prawidłowych do wartości potencjalnie istotnych klinicznie, w dowolnym czasie po rozpoczęciu badania i we wszystkich badaniach. Zmiany liczby eozynofili były określone jako >1x10⁹ komórek/L w dowolnym czasie.
- (28) Zmiana w liczbie neutrofilów od wartości wyjściowych ≥1,5x10⁹ do wartości <0,5x10⁹, w dowolnym czasie w trakcie leczenia. Zmiany WBC były określone jako ≤3x10⁹ komórek/L w dowolnym czasie.
- (29) W oparciu o zgłoszenia zespołu metabolicznego jako działania niepożądanego we wszystkich badaniach klinicznych z kwetiapiną.
- (30) U niektórych pacjentów zaobserwowano w badaniach klinicznych pogorszenie więcej niż jednego z czynników metabolicznych: masy ciała, poziomu glukozy i lipidów we krwi (patrz punkt 4.4).
- (31) Patrz punkt 4.6.
- (32) Może wystąpić podczas lub wkrótce po rozpoczęciu leczenia i przebiegać z niedociśnieniem i (lub) omdleniem. Częstość określono na podstawie zgłoszeń bradykardii i związanych z nią działań w trakcie wszystkich badań klinicznych dotyczących kwetiapiny.
- (33) Na podstawie jednego retrospektywnego nierandomizowanego badania epidemiologicznego.

Podczas stosowania leków neuroleptycznych obserwowano przypadki wydłużenia odstępu QT, przedsionkowych zaburzeń rytmu, nagłych niespodziewanych zgonów, zatrzymania akcji serca, częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*. Uważa się, że są one charakterystyczne dla tej grupy leków.

W związku z leczeniem kwetiapiną notowano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), wysypkę z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS).

Dzieci i młodzież

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) niż u pacjentów dorosłych lub działania niepożądane, które nie zostały zidentyfikowane w populacji 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 działań niepożądanych jest uszeregowana następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

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

- (1) Stężenia prolaktyny (pacjenci < 18 lat): $> 20\ \mu\text{g/L}$ ($> 869,56\ \text{pmol/L}$) chłopcy; $> 26\ \mu\text{g/L}$ ($> 1130,428\ \text{pmol/L}$) dziewczynki w dowolnym momencie. Mniej niż 1% pacjentów miało zwiększone stężenie prolaktyny $> 100\ \mu\text{g/L}$.
- (2) W oparciu o zmiany powyżej klinicznie istotnego progu (na podstawie kryteriów Narodowych Instytutów Zdrowia) lub zwiększenie $> 20\ \text{mmHg}$ ciśnienia skurczowego lub $> 10\ \text{mmHg}$ dla ciśnienia rozkurczowego w jakimkolwiek pomiarze w dwóch ostrych (3-6 tygodni) badaniach kontrolowanych placebo u dzieci i młodzieży.
- (3) 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) 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Na ogół opisywane objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania wynikały z nasilenia znanych działań farmakologicznych substancji czynnej, takich jak: senność i uspokojenie, tachykardia i niedociśnienie tętnicze oraz działanie przeciwocholinergiczne.

Przedawkowanie może prowadzić do: wydłużenia odstępu QT, drgawek, stanu padaczkowego, rabdomiolizy, niewydolności oddechowej, zatrzymania moczu, splątania, majaczenia i (lub) pobudzenia, śpiączki oraz zgonu. Pacjenci z rozpoznaną wcześniej ciężką chorobą układu krążenia

mogą być obciążeni większym ryzykiem wystąpienia skutków przedawkowania (patrz punkt 4.4, Niedociśnienie ortostatyczne).

Postępowanie w razie przedawkowania

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 natlenienie i wentylację. Należy też monitorować i podtrzymywać czynność układu sercowo-naczyniowego.

Na podstawie informacji z dostępnych źródeł wiadomo, że pacjentów z zespołem majaczeniowym i pobudzeniem oraz stwierdzonym zespołem przeciwcholinergicznym można leczyć fizostygminą, w dawce 1-2 mg (pod stałą kontrolą EKG). Ze względu na potencjalny negatywny wpływ fizostygminy na przewodzenie w sercu, nie jest to zalecane jako standardowe leczenie. Fizostygmina może być stosowana, jeżeli u pacjenta nie występują żadne nieprawidłowości w zapisie EKG. Nie należy stosować fizostygminy w razie zaburzeń rytmu serca, bloku serca dowolnego stopnia lub poszerzenia zespołu QRS.

Mimo że nie zbadano zapobiegania wchłaniania po przedawkowaniu, w ciężkich zatruciach wskazane może być płukanie żołądka przeprowadzone, w miarę możliwości, w ciągu godziny od przyjęcia produktu. Należy rozważyć podanie węgla aktywnego.

W wypadkach przedawkowania kwetiapiny, oporne na leczenie niedociśnienie powinno być leczone z zastosowaniem odpowiednich środków, takich jak płyny dożylnie i (lub) środki sympatykomimetyczne. Należy unikać stosowania adrenaliny i dopaminy, ponieważ beta-stymulacja może nasilić niedociśnienie w przypadku alfa-blokady spowodowanej przez kwetiapinę.

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: N05AH04

Mechanizm działania

Kwetiapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym. Kwetiapina i jej aktywny metabolit norkwetiapina działają na wiele receptorów neuroprzekaźników. Kwetiapina i norkwetiapina mają powinowactwo do receptorów serotoninowych (5HT₂) w mózgu oraz receptorów dopaminowych (D₁ i D₂). Uważa się, że za przeciwpsychotyczne działanie kliniczne i małą częstość pozapiramidowych działań niepożądanych kwetiapiny odpowiada bardziej wybiórcze działanie na receptory serotoninowe 5HT₂ i średnie na receptory dopaminowe D₂ w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi. 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 kwetiapiny, jako leku przeciwdepresyjnego.

Działanie farmakodynamiczne

Kwetiapina wykazuje aktywność w testach aktywności przeciwpsychotycznej, takich jak test odruchu warunkowego unikania. Kwetiapina hamuje także działanie agonistów dopaminy, co można zbadać testami behawioralnymi lub elektrofizjologicznymi, a zwiększenie stężenia metabolitów dopaminy jest neurochemicznym wskaźnikiem blokady receptorów D₂.

Z badań przedklinicznych, w których oceniano ryzyko wywołania objawów pozapiramidowych, wynika, że kwetiapina nie jest podobna do typowych leków przeciwpsychotycznych i ma właściwości atypowe. Podczas przewlekłego stosowania kwetiapina nie wywołuje nadwrażliwości receptorów D₂. Kwetiapina wykazuje jedynie słabe działanie kataleptyczne w dawkach skutecznie blokujących receptor dopaminowy D₂. 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 spowodowane podawaniem haloperydolu (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna

Schizofrenia

Wyniki trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów ze schizofrenią, z zastosowaniem różnych dawek kwetiapiny, nie wykazały różnicy pomiędzy grupą kwetiapiny a grupą placebo pod względem częstości wywoływania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków przeciwholinergicznych. Badania kontrolowane placebo, oceniające stosowanie stałych dawek kwetiapiny w zakresie od 75 do 750 mg na dobę nie przyniosły dowodu na zwiększenie częstości wywoływania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków przeciwholinergicznych. Długoterminowe badania skuteczności kwetiapiny w zapobieganiu nawrotom schizofrenii nie zostały zweryfikowane w zaślepionych badaniach klinicznych. W otwartych badaniach klinicznych u pacjentów ze schizofrenią, kwetiapina była skuteczna w utrzymaniu poprawy klinicznej podczas kontynuacji leczenia u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na początkowe leczenie, co sugeruje pewną długoterminową skuteczność.

Choroba afektywna dwubiegunowa

Wyniki czterech kontrolowanych badań klinicznych, w których oceniano dawki kwetiapiny do 800 mg na dobę w leczeniu objawów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, przy czym w dwóch badaniach stosowano kwetiapinę w monoterapii, a w dwóch w terapii skojarzonej z solami litu lub diwalproeksem, nie wykazały różnic między grupami leczonymi kwetiapiną i placebo pod względem częstości występowania objawów pozapiramidowych lub jednoczesnego stosowania leków przeciwholinergicznych.

W dwóch badaniach klinicznych, w których stosowano kwetiapinę w monoterapii w leczeniu epizodów maniakalnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, wykazała ona większą skuteczność niż placebo w redukcji objawów maniakalnych po 3 i po 12 tygodniach leczenia. Brak danych z badań długoterminowych, które wykazałyby znamienne większą skuteczność kwetiapiny w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w porównaniu z placebo w zapobieganiu kolejnym epizodom manii lub depresji. Dane dotyczące stosowania kwetiapiny z diwalproeksem 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 kwetiapiny w ostatnim tygodniu leczenia u pacjentów dobrze odpowiadających na leczenie wynosiła 600 mg na dobę, a u 85% pacjentów była w zakresie 400 mg do 800 mg na dobę.

W czterech badaniach klinicznych trwających 8 tygodni u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawami depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I lub II, kwetiapina 300 mg lub 600 mg była znamienne bardziej skuteczna 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 kwetiapinę 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 kwetiapiny 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 skojarzeniu z solami litu lub walproinianem.

W 6-tygodniowym, randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem soli litu i kwetiapiny w stosunku do placebo i kwetiapiny u pacjentów dorosłych z ostrym stanem maniakalnym, różnica w YMRS pomiędzy grupą przyjmującą dodatkowo sole litu a grupą przyjmującą dodatkowo placebo wyniosła 2,8 punktu, a różnica w odsetku 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 klinicznym (trwającym do 2 lat) oceniającym zapobieganie nawrotom u pacjentów z epizodami manii, depresji lub objawami mieszanymi w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej I typu, kwetiapina była bardziej skuteczna niż placebo odnośnie wydłużenia czasu do wystąpienia jakiegokolwiek epizodu zaburzenia nastroju (manii, mieszanego lub depresji). 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 lit nie wykazało wydłużenia czasu do nawrotu zmienionego nastroju.

Badania kliniczne wykazały, że kwetiapina jest skuteczna w leczeniu schizofrenii i manii przy stosowaniu dwa razy na dobę, chociaż farmakokinetyczny okres półtrwania kwetiapiny wynosi około 7 godzin. Potwierdzają to także dane z badań z użyciem pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej (PET), które wykazały obecność połączeń z receptorami 5HT₂ i D₂ do 12 godzin po podaniu kwetiapiny.

Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności dawek większych niż 800 mg na dobę.

Bezpieczeństwo stosowania

W krótkotrwałych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących schizofrenii i manii związanej z zaburzeniem dwubiegunowym, łączna częstość objawów pozapiramidowych w grupie otrzymującej kwetiapinę była zbliżona do częstości w grupie placebo (schizofrenia: 7,8% w grupie kwetiapiny i 8,0% w grupie placebo; mania związana z zaburzeniem dwubiegunowym: 11,2% w grupie kwetiapiny i 11,4% w grupie placebo). W krótkotrwałych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych depresji związanej z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, jak i dużych zaburzeń depresyjnych, objawy pozapiramidowe występowały częściej u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów, którym podawano placebo. W krótkotrwałych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych dotyczących depresji związanej z zaburzeniem dwubiegunowym, łączna częstość objawów pozapiramidowych wynosiła 8,9% w grupie otrzymującej kwetiapinę w porównaniu z 3,8% w grupie placebo. W krótkotrwałych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z dużym zaburzeniem depresyjnym, łączna częstość objawów pozapiramidowych dotyczyła 5,4% pacjentów otrzymujących kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu i 3,2% pacjentów otrzymujących placebo. W krótkotrwałym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u osób w podeszłym wieku z dużym zaburzeniem depresyjnym, łączna częstość objawów pozapiramidowych dotyczyła 9% pacjentów otrzymujących kwetiapinę o przedłużonym uwalnianiu i 2,3% pacjentów otrzymujących placebo. Zarówno u pacjentów z depresją związaną z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, jak i pacjentów z dużym zaburzeniem depresyjnym, częstość poszczególnych działań niepożądanych (np. akatyzi, zaburzeń pozapiramidowych, drżenia, dyskinezy, dystonii,

niepokoju, zwłaszcza ruchowego, mimowolnych skurczów mięśni, nadmiernej aktywności psychomotorycznej i sztywności mięśni) nie przekraczała 4% w żadnej z badanych grup.

W krótkotrwałych (trwających od 3 do 8 tygodni), kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem stałej dawki dobowej (od 50 mg do 800 mg), średnie zwiększenie masy ciała pacjentów leczonych kwetiapiną wynosiło od 0,8 kg dla dawki 50 mg na dobę do 1,4 kg dla dawki 600 mg na dobę (z mniejszym przyrostem masy ciała po podaniu dawki 800 mg na dobę) w porównaniu z 0,2 kg u pacjentów otrzymujących placebo. Odsetek pacjentów, u których masa ciała zwiększyła się o co najmniej 7%, wyniósł od 5,3% dla dawki dobowej 50 mg do 15,5% dla dawki dobowej 400 mg (z mniejszym przyrostem masy ciała po podaniu dawek dobowych 600 mg i 800 mg) w porównaniu z 3,7% u pacjentów otrzymujących placebo.

W trwającym 6 tygodni randomizowanym badaniu z zastosowaniem litu i kwetiapiny oraz placebo i kwetiapiny u dorosłych pacjentów z ostrą manią wykazano, że połączenie kwetiapiny w postaci o przedłużonym uwalnianiu z litem powoduje więcej działań niepożądanych (63% wobec 48% dla kwetiapiny). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania wskazują na częstsze występowanie objawów pozapiramidowych u 16,8% pacjentów otrzymujących dodatkowo lit i u 6,6% pacjentów otrzymujących dodatkowo placebo. Większość objawów to drżenie, notowane odpowiednio u 15,6% i 4,9% pacjentów. Senność występowała częściej u pacjentów otrzymujących dodatkowo lit (12,7%) niż u pacjentów otrzymujących dodatkowo placebo (5,5%). Ponadto stwierdzono pod koniec leczenia zwiększenie masy ciała (o co najmniej 7%) u większego odsetka pacjentów otrzymujących dodatkowo lit (8,0%) niż placebo (4,7%).

W dłuższych badaniach dotyczących zapobieganiu nawrotom objawów pacjenci otrzymywali kwetiapinę w ramach fazy otwartej (trwającej od 4 do 36 tygodni), a następnie byli przydzielani losowo do fazy odstawiania leku, w której otrzymywali kwetiapinę lub placebo. U pacjentów z grupy kwetiapiny średnie zwiększenie masy ciała w fazie otwartej wynosiło 2,56 kg, a przed upływem 48. tygodnia fazy po randomizacji 3,22 kg w stosunku do wartości wyjściowych po fazie otwartej. U pacjentów z grupy placebo średnie zwiększenie masy ciała w fazie otwartej wynosiło 2,39 kg, a przed upływem 48. tygodnia fazy po randomizacji 0,89 kg w stosunku do wartości wyjściowych po fazie otwartej.

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

We wszystkich krótkotrwałych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem kwetiapiny w monoterapii u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby krwinek obojętnochnych $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 1,9% u pacjentów otrzymujących kwetiapinę i 1,5% u pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania wartości $> 0,5$ do $< 1,0 \times 10^9/l$ była taka sama (0,2%) u pacjentów leczonych kwetiapiną i u osób otrzymujących placebo. We wszystkich badaniach klinicznych (kontrolowanych placebo, otwartych, z aktywnym komparatorem) u pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ częstość wystąpienia przynajmniej raz liczby neutrofilów na poziomie $< 1,5 \times 10^9/l$ wynosiła 2,9%, a na poziomie $< 0,5 \times 10^9/l$ wynosiła 0,21% u pacjentów leczonych kwetiapiną.

Leczenie kwetiapiną związane było z występowaniem zależnego od dawki zmniejszenia stężenia hormonów tarczycy. Częstość występowania zmian stężenia TSH wynosiła 3,2% w przypadku kwetiapiny w porównaniu do 2,7% w przypadku placebo. Częstość występowania wzajemnych, potencjalnie klinicznie istotnych zmian stężeń zarówno T_3 , T_4 jak i TSH w tych badaniach była rzadka, a obserwowane zmiany stężeniu hormonów tarczycy nie były związane z klinicznymi objawami niedoczynności tarczycy. Maksymalne zmniejszenie całkowitej oraz wolnej T_4 było obserwowane w pierwszych sześciu tygodniach leczenia kwetiapiną, bez dalszego zmniejszania w trakcie długotrwałego stosowania. W około 2/3 wszystkich przypadków przerwanie leczenia kwetiapiną skutkowało powrotem stężenia całkowitej i wolnej T_4 do wartości prawidłowych, niezależnie od czasu trwania leczenia.

Zaćma/zmętnienie soczewki

Podczas badania klinicznego oceniającego potencjalny wpływ kwetiapiny (200-800 mg na dobę) i rysperydonu (2-8 mg) na rozwój zaćmy u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi, odsetek chorych z większym stopniem zmętnienia soczewek nie był wyższy w grupie leczonej kwetiapiną (4%) niż w grupie otrzymującej rysperydon (10%); pacjenci otrzymywali badane leki przez okres co najmniej 21 miesięcy.

Dzieci i młodzież

Skuteczność kliniczna

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% 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, którzy nie zareagowali na kwetiapinę. Leczenie kwetiapiną rozpoczynano od dawki 50 mg na dobę, zwiększonej drugiego dnia 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 na dobę i -6,56 po dawce 600 mg na dobę. Wskaźnik odpowiedzi (poprawa w skali YMRS $\geq 50\%$) wyniósł 64% w grupie leczonej kwetiapiną w dawce 400 mg na dobę, 58% w grupie, gdzie podawana była dawka 600 mg na 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 na dobę i -9,29 w grupie stosującej kwetiapiną w dawce 800 mg na dobę. Nie wykazano przewagi ani w grupie leczonej niską dawką (400 mg na dobę), ani wysoką dawką (800 mg na dobę) w porównaniu z placebo pod względem odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie (odpowiedź zdefiniowana jako $\geq 30\%$ 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.

W trzecim krótkotrwałym, kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem monoterapii kwetiapiną u dzieci i młodzieży (od 10 do 17 lat) z depresją w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego nie wykazano skuteczności leczenia.

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

Bezpieczeństwo stosowania

W opisanych wyżej krótkotrwałych badaniach w populacji pediatrycznej częstość objawów pozapiramidowych u pacjentów ze schizofrenią w aktywnym ramieniu wyniosła 12,9%, a w ramieniu placebo 5,3%, w badaniu u pacjentów z manią w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego odpowiednio: 3,6% wobec 1,1%, zaś u pacjentów z depresją w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego: 1,1% wobec 0%. Odsetek pacjentów ze schizofrenią i pacjentów z manią w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, u których masa ciała zwiększyła się o co najmniej 7%, wyniósł w aktywnym ramieniu 17%, a w grupie placebo 2,5% i 12,5% w porównaniu z 6% w badaniu dotyczącym depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Częstość zdarzeń związanych z samobójstwem u pacjentów ze schizofrenią wyniosła w aktywnym ramieniu 1,4% przy 1,3% w ramieniu placebo, zaś u pacjentów z manią i depresją w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, odpowiednio: 1,0% i 1,1% wobec 0% w grupie placebo. Podczas przedłużonej fazy obserwacji po zakończeniu leczenia pacjentów z depresją w przebiegu zaburzenia

afektywnego odnotowano dwa dodatkowe zdarzenia związane z samobójstwem u dwóch pacjentów: jeden z pacjentów przyjmował w tym czasie kwetiapinę.

Długotrwałe bezpieczeństwo

Dodatkowe dane uzyskano z 26-tygodniowego otwartego badania będącego kontynuacją badania klinicznego (n=380 pacjentów) przy zastosowaniu kwetiapiny w dawkach od 400 mg 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 punkty 4.4 i 4.8).

W odniesieniu do zwiększenia masy ciała, po skorygowaniu o wartości związane z normalnym rozwojem w dłuższym okresie czasu, jako miarę zmiany istotnej klinicznie uznano zwiększenie o co najmniej 0,5 odchylenia standardowego w stosunku do wartości wyjściowych wskaźnika masy ciała (BMI). U 18,3% pacjentów leczonych kwetiapiną przez co najmniej 26 tygodni kryterium to zostało spełnione.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kwetiapina po podaniu doustnym jest dobrze wchłaniana i metabolizowana w dużym stopniu. Przyjmowanie z pokarmem nie ma znaczącego wpływu na biodostępność kwetiapiny. Maksymalne stężenie molowe norkwetiapiny w stanie stacjonarnym wynosi 35% wartości uzyskiwanej dla kwetiapiny.

Farmakokinetyki kwetiapiny i norkwetiapiny są liniowe w zakresie zatwierdzonych dawek.

Dystrybucja

Kwetiapina wiąże się w około 83% z białkami osocza.

Metabolizm

Kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana przez wątrobę. Po podaniu kwetiapiny znakowanej radioizotopem mniej niż 5% podanej substancji wydalone jest w postaci niezmienionej w moczu lub w kale.

Badania *in vitro* potwierdziły, że podstawowym enzymem z układu enzymatycznego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie kwetiapiny jest izoenzym CYP3A4. Izoenzym CYP3A4 bierze główny udział w wytwarzaniu i eliminacji norkwetiapiny.

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

Ustalono, że kwetiapina i kilka jej metabolitów (w tym norkwetiapina) są *in vitro* 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.

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, wydalana w moczu wynosi <5%.

Specjalne grupy pacjentów

Płeć

Farmakokinetyka kwetiapiny nie różni się u mężczyzn i kobiet.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia 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 pc.), ale poszczególne wartości klirensu mieściły się w zakresie właściwym dla pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Średni klirens kwetiapiny w osoczu zmniejsza się o około 25% u pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami czynności wątroby (stabilna poalkoholowa marskość wątroby). Ponieważ kwetiapina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby spodziewane jest zwiększenie stężenia kwetiapiny w osoczu. U tych pacjentów może być konieczne dostosowanie dawki (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 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.

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 odkładanie barwnika w tarczycy. U małp z rodziny *Cynomolgus* obserwowano hipertrofię komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego, zmniejszenie stężenia T₃, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby białych i czerwonych krwinek. U psów stwierdzano 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 zagięcia nadgarstkowego/stępowego. Zaburzenie to występowało w obecności skutków ubocznych widocznych u matki, przejawiających się zmniejszonym przyrostem masy ciała samicy ciężarnej. Działania te były wyraźnie widoczne przy poziomie ekspozycji samicy podobnym lub nieco większym niż występujący u ludzi podczas stosowania maksymalnej dawki terapeutycznej. Znaczenie tej obserwacji dla ludzi nie zostało określone.

W badaniu dotyczącym płodności u szczurów stwierdzono marginalne zmniejszenie płodności samców oraz ciężę rzekome, przedłużające się okresy rui, zwiększenie przerw aktywności seksualnej oraz zmniejszenie odsetka ciąży. Efekty te są związane ze zwiększeniem stężenia prolaktyny i nie mają bezpośredniego znaczenia u ludzi ze względu na różnice międzygatunkowe w mechanizmie hormonalnej kontroli rozrodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

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

Otoczka tabletki:

Kefrenex, 25 mg
Opadry Pink 02B34304:
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Hypromeloza 2910
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Żółcień pomarańczowa (E 110)

Kefrenex, 100 mg
Opadry Yellow 02B32696:
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Hypromeloza 2910
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400

Kefrenex, 200 mg i 300 mg
Opadry White 20A28735:
Hydroksypropyloceluloza
Hypromeloza 2910
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

Kefrenex, 25 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, tabletki powlekane:
10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 lub 240 sztuk tabletek (w blisterach po 10 tabletek).

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aristo Pharma Sp. z o.o.
ul. Baletowa 30
02-867 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25 mg

Pozwolenie numer: 15736

100 mg

Pozwolenie numer: 15737

200 mg

Pozwolenie numer: 15738

300 mg

Pozwolenie numer: 15740

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.07.2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.01.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

czerwiec 2024