

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Quetiapin Neuraxpharm 25 mg potahované tablety
Quetiapin Neuraxpharm 50 mg potahované tablety
Quetiapin Neuraxpharm 100 mg potahované tablety
Quetiapin Neuraxpharm 200 mg potahované tablety
Quetiapin Neuraxpharm 300 mg potahované tablety
Quetiapin Neuraxpharm 400 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Quetiapin Neuraxpharm 25 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg kvetiapinu (jako kvetiapin-fumarát)

Pomocná látka se známým účinkem: 16,18 mg laktózy (bezvodé) v jedné tabletě

Quetiapin Neuraxpharm 50 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg kvetiapinu (jako kvetiapin-fumarát)

Pomocná látka se známým účinkem: 32,36 mg laktózy (bezvodé) v jedné tabletě

Quetiapin Neuraxpharm 100 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg kvetiapinu (jako kvetiapin-fumarát)

Pomocná látka se známým účinkem: 64,72 mg laktózy (bezvodé) v jedné tabletě

Quetiapin Neuraxpharm 200 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg kvetiapinu (jako kvetiapin-fumarát)

Pomocná látka se známým účinkem: 129,45 mg laktózy (bezvodé) v jedné tabletě

Quetiapin Neuraxpharm 300 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje 300 mg kvetiapinu (jako kvetiapin-fumarát)

Pomocná látka se známým účinkem: 194,17 mg laktózy (bezvodé) v jedné tabletě

Quetiapin Neuraxpharm 400 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje 400 mg kvetiapinu (jako kvetiapin-fumarát)

Pomocná látka se známým účinkem: 258,88 mg laktózy (bezvodé) v jedné tabletě

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Quetiapin Neuraxpharm 25 mg potahované tablety jsou růžové, kulaté bikonvexní tablety o průměru 6 mm.

Quetiapin Neuraxpharm 50 mg potahované tablety jsou bílé, kulaté bikonvexní tablety s půlicí rýhou na jedné straně o průměru 8 mm.

Quetiapin Neuraxpharm 100 mg potahované tablety jsou žluté, kulaté bikonvexní tablety s půlicí rýhou na jedné straně o průměru 10 mm.

Quetiapin Neuraxpharm 200 mg potahované tablety jsou bílé, kulaté bikonvexní tablety s půlicí rýhou na jedné straně o průměru 12 mm.

Quetiapin Neuraxpharm 300 mg potahované tablety jsou bílé, podlouhlé bikonvexní tablety s půlicí rýhou na jedné straně o rozměru 20 mm x 8 mm.

Quetiapin Neuraxpharm 400 mg potahované tablety jsou bílé, podlouhlé bikonvexní tablety s půlicí rýhou na obou stranách o rozměru 21 mm x 10 mm.

50, 100, 200, 300, 400 mg: Tabletu lze rozdělit na stejné dávky

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Quetiapin Neuraxpharm je indikován:

- k léčbě schizofrenie
- k léčbě bipolární poruchy
 - k léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod u bipolární poruchy
 - k léčbě závažných depresivních epizod u bipolární poruchy
 - k prevenci rekurence u pacientů s bipolární poruchou, u nichž manická nebo depresivní epizoda odpovídala na léčbu kvetiapinem

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pro různé indikace existují různá dávkovací schémata. Je třeba zajistit, aby pacient obdržel jasnou informaci o správném dávkování pro své onemocnění

Přípravek Quetiapin Neuraxpharm se podává s jídlem nebo bez jídla.

Dospělí:

Léčba schizofrenie

K léčbě schizofrenie se přípravek Quetiapin Neuraxpharm podává dvakrát denně. Celková denní dávka v prvních 4 dnech terapie je: první den 50 mg, druhý den 100 mg, třetí den 200 mg a čtvrtý den 300 mg. Od čtvrtého dne by měla být dávka titrována postupným zvyšováním až na obvyklou účinnou denní dávku v rozmezí 300 – 450 mg. V závislosti na klinické odpovědi a individuální snášenlivosti pacienta, může být denní dávka upravována v rozmezí 150 – 750 mg.

Léčba středně těžkých až těžkých manických epizod u bipolární poruchy

K léčbě manických epizod spojených s bipolární poruchou se přípravek Quetiapin Neuraxpharm podává

dvakrát denně. Celková denní dávka v prvních čtyřech dnech je: první den 100 mg, druhý den 200 mg, třetí den 300 mg a čtvrtý den 400 mg. Další úprava dávkování se provádí postupným zvyšováním denní dávky nejvíce o 200 mg/den až do dosažení celkové denní dávky 800 mg šestý den.

Dávka se individuálně upravuje v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti jednotlivého pacienta v rozmezí 200-800 mg denně. Obvyklá účinná dávka se pohybuje v rozmezí 400-800 mg denně.

Léčba těžkých depresivních epizod u pacientů s bipolární poruchou

Přípravek Quetiapin Neuraxpharm se podává jednou denně na noc. Celková denní dávka v prvních čtyřech dnech je: první den 100 mg, druhý den 200 mg, třetí den 300 mg a čtvrtý den 400 mg. Doporučená denní dávka je 300 mg. V rámci klinického hodnocení nebylo pozorován zvýšení prospěšnosti denní dávky u pacientů užívajících 600 mg ve srovnání s pacienty užívajícími 300 mg (viz bod 5.1). Pro jednotlivé pacienty může být dávka 600 mg výhodnější. Dávky vyšší než 300 mg mají být zahajovány lékařem, který má zkušenosti s léčbou bipolární poruchy. V případě pochybností o snášenlivosti u jednotlivých pacientů bylo v klinických studiích prokázáno, že lze uvažovat o snížení dávky až na minimální dávku 200 mg.

Prevence rekurence bipolární poruchy

Při prevenci rekurence manické, smíšené nebo depresivní epizody u bipolární poruchy by pacienti, kteří odpovídali na léčbu kvetiapinem při akutní léčbě bipolární poruchy, měli pokračovat v léčbě se stejnou dávkou. Dávka má být upravena podle klinické odezvy a snášenlivosti u jednotlivých pacientů v dávkovém rozmezí 300 mg až 800 mg/den podávaných dvakrát denně. Je důležité, aby se při udržovací léčbě užívala nejnižší účinná dávka.

Starší pacienti

Při podávání přípravku Quetiapin Neuraxpharm, jakož i ostatních antipsychotik starším lidem, je třeba zvýšené opatrnosti, zejména při úvodní titraci dávky. Je možné, že rychlost titrace bude muset být pomalejší a denní terapeutická dávka nižší, než u mladších pacientů, v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti každého pacienta. Průměrná hodnota plazmatické clearance kvetiapinu je u starších pacientů o 30 až 50 % nižší než u mladších pacientů.

Účinnost a bezpečnost nebyla hodnocena u pacientů starších 65 let s depresivní epizodou v rámci bipolární poruchy.

Pediatrická populace

Nedoporučuje se podávat přípravek Quetiapin Neuraxpharm dětem a dospívajícím do 18 let, neboť chybí údaje podporující použití přípravku u této věkové kategorie. Dostupné údaje z placebem kontrolovaných klinických studií jsou uvedeny v bodech 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2.

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin nevyžaduje úpravu dávkování.

Porucha funkce jater

Kvetiapin se převážně metabolizuje v játrech, a proto je třeba věnovat zvýšenou pozornost podávání přípravku Quetiapin Neuraxpharm pacientům s poruchou funkce jater, zejména během úvodního titrování dávky. Pacientům s poruchou funkce jater se podává úvodní dávka 25 mg denně. Dávka se zvyšuje o 25 až 50 mg denně, až do dosažení účinné dávky. Velikost dávky u jednotlivých pacientů závisí na jejich klinické odpovědi a snášenlivosti.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Souběžně se nesmějí podávat inhibitory cytochromu P450 3A4, jako jsou inhibitory HIV-proteáz, azolová antimykotika, erythromycin, klarithromycin a nefazodon (viz také bod 4.5)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k několika terapeutickým indikacím přípravku Quetiapin Neuraxpharm musí být bezpečnost podávání zvažována s ohledem na individuální diagnózu a podávanou dávku.

Pediatrická populace

Nedoporučuje se podávat kvetiapin dětem a dospívajícím do 18 let, neboť chybí údaje podporující použití u této věkové kategorie. Klinické studie prokázaly, že vedle známého bezpečnostního profilu přípravku identifikovaného u dospělých (viz bod 4.8) existují některé nežádoucí účinky, které se vyskytují s vyšší frekvencí u dětí a dospívajících než u dospělých (zvýšená chuť k jídlu, zvýšené sérové koncentrace prolaktinu, zvracení, rinitida a synkopa), nebo mohou mít různé důsledky pro děti a dospívající (extrapyramidové příznaky a iritabilita) a jeden nežádoucí účinek nebyl dříve identifikován u dospělých (zvýšený krevní tlak). U dětí a dospívajících byly též pozorovány změny funkce štítné žlázy.

Zároveň dosud nebyla studována dlouhodobá bezpečnost podávání kvetiapinu déle než 26 týdnů s ohledem na růst a dospívání. Dlouhodobý vliv na kognitivní a behaviorální vývoj není znám.

Podávání kvetiapinu dětem a dospívajícím se schizofrenií a bipolární manickou poruchou a bipolární depresí v placebem kontrolovaných klinických studiích bylo spojeno s vyšším výskytem extrapyramidových symptomů (EPS) ve srovnání s placebem (viz bod 4.8).

Sebevražda/sebevražděné myšlenky nebo klinické zhoršení

Deprese u bipolární poruchy je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy (příhod spojených se sebevraždou). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významnému ústupu nemoci. Protože se zlepšení nemusí projevit během několika prvních nebo dalších týdnů léčby, měli by pacienti být pečlivě sledováni až do té doby, dokud k takovému zlepšení stavu pacienta nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stadiích uzdravování zvýšit.

Dále je třeba zvážit možné riziko sebevražedného chování po náhlém vysazení terapie kvetiapinem vzhledem ke známým rizikovým faktorům nemoci samotné.

Také další psychiatrická onemocnění, u nichž je kvetiapin předepisován, mohou být doprovázena zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Navíc mohou být tyto stavy komorbidní s depresivní epizodou. Při léčbě pacientů s dalšími psychiatrickými onemocněními se proto musí dodržovat stejná opatření, jako při léčbě pacientů s depresivními epizodami.

Pacienti s anamnézou sebevražedného chování nebo pacienti vykazující před léčbou významný stupeň sebevražedných představ, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo sebevražedných pokusů a měli by být v průběhu léčby pečlivě sledováni. Metaanalýzou placebem kontrolovaných klinických studií s antidepresivy u dospělých pacientů s depresivní poruchou bylo zjištěno zvýšené riziko příhod souvisejících se sebevraždou u pacientů mladších než 25 let, kterým byla podávána antidepresiva ve srovnání s placebem.

Podávání léku by mělo být doprovázeno pečlivým sledováním pacientů, zvláště těch, kteří mají vysoké riziko a zvláště na počátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a opatrovníci pacientů) by měli být upozorněni na to, že je třeba si všimnout každého klinického zhoršení, sebevražedného chování nebo

sebevražedných myšlenek a neobvyklých změn chování a vyhledat okamžitě lékaře, pokud se tyto příznaky objeví.

V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s těžkou depresivní epizodou v rámci bipolární poruchy léčených kvetiapiinem bylo u mladých dospělých pacientů (mladších než 25 let) pozorováno zvýšené riziko příhod spojených se sebevraždou ve srovnání s placebem (3,0 % oproti 0 %). V „post hoc“ analýzách populačně založených retrospektivních studiích s kvetiapiinem u léčby pacientů s těžkou depresivní poruchou byla pozorována souvislost mezi nefatálním sebepoškozením u pacientů do věku 65 let a předchozím užíváním kvetiapiinu a antidepresiv.

Metabolické riziko

Vzhledem k pozorovaným rizikům zhoršování metabolického profilu zahrnujícím změny v tělesné hmotnosti, glykémii (viz hyperglykémie) a lipidech, pozorované v klinických studiích, je třeba vyšetřit metabolické parametry na počátku léčby a změny těchto parametrů pravidelně kontrolovat v průběhu léčby. Zhoršení těchto parametrů má být adekvátně klinicky řešeno (viz též bod 4.8).

Extrapyramidové symptomy (EPS)

V placebem kontrolovaných klinických studiích u dospělých pacientů s bipolární depresí a depresivní epizodou byla incidence EPS vyšší u pacientů léčených kvetiapiinem, než u pacientů s placebem (viz body 4.8 a 5.1).

Podávání kvetiapiinu je spojeno s vývojem akatisie, která je charakterizována subjektivně nepříjemným nebo stresujícím neklidem a potřebou stále se pohybovat, často doprovázenou neschopností sedět nebo stát v klidu. Nejčastěji se tento syndrom objevuje v několika prvních týdnech léčby. Zvyšování dávky u pacientů s těmito příznaky může mít negativní efekt.

Tardivní dyskineze

Pokud se objeví příznaky tardivní dyskineze, je třeba zvážit snížení dávky nebo ukončení léčby kvetiapiinem. Příznaky tardivní dyskineze se mohou zhoršit nebo dokonce objevit až po přerušení léčby (viz bod 4.8).

Somnolence a závratě

Léčba kvetiapiinem byla spojena se somnolencí a podobnými příznaky, např. sedace (viz bod 4.8). V klinickém hodnocení u pacientů s bipolární depresí byl nástup těchto příznaků pozorován v prvních 3 dnech léčby a byly většinou mírné až střední intenzity. Pacienti s významnými projevy somnolence vyžadují častější kontakt alespoň po dobu 2 týdnů od nástupu somnolence, nebo až do zlepšení projevů. Lze uvažovat i o ukončení léčby.

Ortostatická hypotenze

Léčba kvetiapiinem je spojena s ortostatickou hypotenzí a s tím spojenými závratěmi (viz bod 4.8), které se, podobně jako somnolence, vyskytují především při úvodní titraci dávky. Mohou zvýšit frekvenci náhodného poranění (pádu), zvláště u starších lidí. Z tohoto důvodu se doporučuje upozornit pacienta na tuto okolnost. Pacient by si měl dávat pozor do té doby, než je dobře obeznámen s možnými účinky léčby.

Zvýšené opatrnosti je třeba při podávání kvetiapiinu pacientům s kardiovaskulárními a cerebrovaskulárními chorobami, nebo jinými stavy spojenými s rizikem rozvoje hypotenze. Pokud se hypotenze rozvine, je třeba snížit dávku nebo dávku titrovat pomaleji. U pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním je možné uvažovat o pomalejší titraci dávky.

Syndrom spánkové apnoe

U pacientů užívajících kvetiapin byl hlášen syndrom spánkové apnoe. U pacientů, kteří zároveň užívají léky tlumící centrální nervový systém a kteří mají v anamnéze nebo trpí zvýšeným rizikem spánkové apnoe, jako jsou obézní/s nadváhou nebo muži, má být kvetiapin užíván se zvýšenou opatrností.

Epileptické záchvaty

V kontrolovaných klinických studiích nebyl zjištěn rozdíl v incidenci záchvatů mezi pacienty léčenými kvetiapinem a placebem. Nejsou dostupné údaje o výskytu záchvatů u pacientů s epileptickou anamnézou. Stejně jako u jiných antipsychotik se doporučuje věnovat zvýšenou pozornost léčbě pacientů, kteří udávají výskyt epileptických záchvatů v anamnéze (viz bod 4.8).

Neuroleptický maligní syndrom

Neuroleptický maligní syndrom je dáván do souvislosti s antipsychotickou léčbou, včetně kvetiapinu (viz bod 4.8). Ke klinickým příznakům patří hypertermie, alterace psychiky, svalová ztuhlost, nestabilita autonomního nervového systému a zvýšená hodnota kreatinfosfokinázy. V těchto případech je třeba léčbu kvetiapinem přerušit a zahájit odpovídající léčbu.

Serotoninový syndrom

Současné podávání přípravku Quetiapin Neuraxpharm a dalších serotonergních látek, jako jsou inhibitory MAO, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo tricyklická antidepresiva, může vést k serotoninovému syndromu, což je potenciálně život ohrožující stav (viz bod 4.5).

Pokud je souběžná léčba dalšími serotonergními látkami klinicky opodstatněná, doporučuje se pacienta pečlivě sledovat, a to zejména při zahájení léčby a zvýšení dávky. Symptomy serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny duševního stavu, autonomní nestabilitu, neuromuskulární abnormality a/nebo gastrointestinální symptomy.

V případě podezření na serotoninový syndrom je třeba v závislosti na závažnosti symptomů zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby.

Těžká neutropenie a agranulocytóza

Těžká neutropenie (počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$) byla hlášena v průběhu klinického hodnocení. Většina případů těžké neutropenie se vyskytla v průběhu několika měsíců od zahájení léčby kvetiapinem. Souvislost s dávkou přípravku nebyla potvrzena. V poregistračním období byly některé případy fatální. Možnými rizikovými faktory pro vznik neutropenie jsou: již existující nízký počet leukocytů a léky vyvolaná neutropenie v anamnéze. V některých případech se však objevila i u pacientů bez existujících rizikových faktorů. Léčbu kvetiapinem je třeba přerušit u pacientů s počtem neutrofilů $1,0 \times 10^9/l$. U těchto pacientů je třeba sledovat známky a příznaky infekce a pravidelně kontrolovat počet neutrofilů, dokud nepřesáhnou hodnotu $1,5 \times 10^9/l$ (viz bod 5.1).

Na neutropenii je třeba myslet u pacientů, kteří mají infekci nebo horečku, zvláště při absenci jiných predisponujících faktorů, a má být léčena podle klinických projevů.

Pacienti mají být poučeni, aby kdykoliv v průběhu léčby přípravkem Quetiapin Neuraxpharm ihned hlásili známky/příznaky typické pro agranulocytózu nebo infekci (např. horečka, slabost, letargie nebo bolest v krku). U těchto pacientů je třeba ihned stanovit počet leukocytů a určit absolutní počet neutrofilů, zvláště pokud neexistují jiné predisponující okolnosti.

Anticholinergní (muskarinové) účinky

Norkvetiapin, aktivní metabolit kvetiapinu, má střední až silnou afinitu k několika subtypům muskarinových receptorů. To přispívá k nežádoucím účinkům anticholinergního typu, je-li kvetiapin

užíván v doporučených dávkách, je-li užíván současně s jinými anticholinergními léky a při předávkování. Kvetiapin má být užíván s opatrností u pacientů užívajících léky s anticholinergními (muskarinovými) účinky. Kvetiapin má být užíván s opatrností u pacientů se současnou diagnózou nebo předchozí anamnézou retence moči, klinicky významné hypertrofie prostaty, střevní neprůchodnosti nebo podobných obtíží, zvýšeného nitroočního tlaku nebo glaukomu s úzkým úhlem (viz body 4.5, 4.8, 5.1 a 4.9).

Interakce

Viz též bod 4.5.

Současné užívání kvetiapinu a silných induktorů jaterních enzymů, jako je karbamazepin nebo fenytoin, může významně snížit plazmatické koncentrace kvetiapinu a ovlivnit účinnost léčby. Pokud pacient užívá induktory jaterních enzymů, je třeba před započatím léčby zvážit předpokládaný prospěch léčby kvetiapinem a možná rizika vysazení léčby induktory jaterních enzymů. Jakákoliv změna léčby induktory jaterních enzymů musí být postupná, a pokud je to potřebné, je možné ji nahradit přípravkem, který není induktorem jaterních enzymů (např. natrium-valproát).

Tělesná hmotnost

U pacientů, kteří byli léčeni kvetiapinem, byl hlášen nárůst tělesné hmotnosti. Tělesnou hmotnost je třeba sledovat a korigovat v souladu s používanými postupy klinické antipsychotické praxe (viz body 4.8 a 5.1).

Hyperglykémie

V průběhu léčby kvetiapinem byla vzácně hlášena hyperglykémie a/nebo exacerbace diabetes mellitus občas spojené s ketoacidózou nebo kómatem, včetně fatálních případů (viz bod 4.8). V některých případech byl hlášen předcházející nárůst tělesné hmotnosti, což může být predisponující faktor. V souladu s používanými postupy klinické antipsychotické praxe se doporučuje vhodná klinická kontrola. U pacientů léčených antipsychotiky, včetně kvetiapinu, je třeba sledovat projevy a příznaky hyperglykémie (např. polydipsie, polyurie, polyfagie a slabosti) a u pacientů s diabetes mellitus nebo rizikovými faktory pro diabetes mellitus je třeba pravidelně kontrolovat hladinu glukózy v krvi. Je třeba pravidelně kontrolovat tělesnou hmotnost.

Lipidy

V klinických studiích s kvetiapinem bylo pozorováno zvýšení hladin triglyceridů, LDL a celkového cholesterolu a snížení HDL cholesterolu (viz bod 4.8). Změny hladin lipidů je třeba léčit na základě klinického stavu pacienta.

Prodloužení QT intervalu

V klinických studiích a při použití v souladu s SmPC nedocházelo k trvalému prodloužení absolutní hodnoty QT intervalu. V poregistračním období byly hlášeny případy prodloužení intervalu QT při použití terapeutických dávek (viz bod 4.8) a při předávkování (viz bod 4.9). Podobně jako u jiných antipsychotik je třeba opatrnosti, pokud je kvetiapin předepisován pacientům s kardiovaskulárním onemocněním nebo rodinnou anamnézou prodloužení QT intervalu. Stejnou pozornost je třeba věnovat při současném předepisování s přípravky, které prodlužují QT interval, nebo neuroleptiky, zvláště u starších pacientů, u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu, městnavým srdečním selháním, srdeční hypertrofií, hypokalemií a hypomagnesemií (viz bod 4.5).

Kardiomyopatie a myokarditida

V klinických studiích a v průběhu poregistračního sledování byly hlášeny případy kardiomyopatie a myokarditidy (viz bod 4.8). U pacientů s podezřením na kardiomyopatii nebo myokarditidu je třeba zvážit vysazení kvetiapinu.

Vysazení léčby

Při náhlém ukončení léčby kvetiapiinem byla pozorována insomnie, nauzea, bolest hlavy, průjem, zvracení, závratě a podrážděnost. Doporučuje se postupné vysazování přípravku po dobu nejméně 1 až 2 týdnů (viz bod 4.8).

Starší pacienti s psychózou související s demencí

Kvetiapiin není schválen k léčbě psychózy související s demencí.

Výsledky randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií u populace s demencí, kterým byla podávána některá atypická antipsychotika, prokázaly přibližně trojnásobné zvýšení rizika cerebrovaskulárních nežádoucích účinků. Mechanismus vzniku zvýšeného rizika není znám. Zvýšení rizika nemůže být vyloučeno u jiných antipsychotik a populací pacientů. Opatrnosti je třeba při použití kvetiapiinu u pacientů s rizikem cévní mozkové příhody.

Metaanalýzou u atypických antipsychotik bylo zjištěno, že starší pacienti s psychózou související s demencí mají zvýšené riziko úmrtí ve srovnání pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Ve dvou desetitýdenních placebem kontrolovaných klinických studiích s kvetiapiinem a se stejnou populací subjektů hodnocení (n = 710, průměrný věk: 83 let, interval: 56-99 let) byla incidence mortality ve skupině léčené kvetiapiinem 5,5 % vs 3,2 % ve skupině s placebem. Pacienti v těchto studiích umírali z různých důvodů, jež byly v souladu s očekáváním u této populace.

Starší pacienti s Parkinsonovou chorobou/parkinsonismem

V populační retrospektivní studii s kvetiapiinem při léčbě pacientů s depresivní epizodou (MDD) se vyskytlo zvýšené riziko úmrtí během používání kvetiapiinu u pacientů starších 65 let věku. Tato souvislost se neprokázala, když byli pacienti s Parkinsonovou chorobou vyloučeni z analýzy. Starším pacientům s Parkinsonovou chorobou je třeba kvetiapiin předepisovat s opatrností.

Dysfagie

Dysfagie (viz též bod 4.8) a aspirace byly hlášeny v souvislosti s kvetiapiinem. U pacientů s rizikem aspirační pneumonie je třeba kvetiapiin podávat opatrně.

Zácpa a intestinální obstrukce

Zácpa je rizikovým faktorem pro intestinální obstrukci. U kvetiapiinu byla hlášena zácpa a intestinální obstrukce (viz bod 4.8). Hlášení zahrnují i fatální případy u pacientů, kteří mají vyšší riziko intestinální obstrukce, včetně pacientů, kteří užívají více léčivých přípravků, které snižují motilitu střeva a/nebo nehlásili příznaky zácpy. Pacienti s intestinální obstrukcí/ileem musí být pečlivě sledováni a urgentně léčeni.

Žilní tromboembolismus (VTE)

V souvislosti s užíváním antipsychotik se vyskytly případy žilního tromboembolismu (VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky jsou často přítomny získané rizikové faktory pro VTE, mají být před i během léčby kvetiapiinem tyto rizikové faktory rozpoznány a následně by měla být uplatněna preventivní opatření.

Pankreatitida

V klinických studiích a v poregistračním období byly hlášeny případy pankreatitidy. V případě poregistračních hlášení, ačkoli ne všechny případy byly komplikovány rizikovými faktory, bylo mnoho pacientů, kteří měli rizikové faktory, které jsou spojovány s pankreatitidou, např. zvýšené triglyceridy (viz bod 4.4), žlučňkové kameny nebo konzumace alkoholu.

Další informace

Jsou k dispozici pouze omezené informace o užívání kvetiapinu v kombinaci s heminatrium-valproátem (divalproex) či lithiem při léčení akutních středně těžkých a těžkých manických epizod, kombinovaná terapie však byla dobře snášena (viz body 4.8 a 5.1). Údaje svědčí o aditivním efektu v 3. týdnu léčby.

Laktóza

Přípravek Quetiapin Neuraxpharm obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Nesprávné použití a zneužití

Byly hlášeny případy nesprávného použití nebo zneužití. Je třeba opatrnosti při předepisování kvetiapinu pacientům, kteří měli v minulosti potíže se závislostí na alkoholu nebo s užíváním drog.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k primárnímu efektu kvetiapinu na centrální nervový systém je třeba věnovat zvýšenou opatrnost podávání kvetiapinu v kombinaci s jinými centrálně působícími léky nebo alkoholem.

Kvetiapin má být používán s opatrností v kombinaci se serotonergními léčivými přípravky, jako jsou inhibitory MAO, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo tricyklická antidepresiva, neboť dochází ke zvýšení rizika serotoninového syndromu, což je potenciálně život ohrožující stav (viz bod 4.4).

Opatrnosti je třeba při léčbě pacientů, kteří užívají jiné léky, které mají anticholinergní (muskarinové) účinky (viz bod 4.4).

Kvetiapin je metabolizován převážně cytochromem P450 3A4 (CYP3A4). V interakční studii se zdravými dobrovolníky vedlo současné podávání kvetiapinu (dávka 25 mg) a ketokonazolu (inhibitor CYP 3A4) k 5 až 8násobnému zvýšení AUC kvetiapinu. Z tohoto důvodu je souběžné podávání kvetiapinu a inhibitorů CYP3A4 kontraindikováno. Rovněž se nedoporučuje užívat kvetiapin spolu s grapefruitovou šťávou.

Ve studiích s více dávkami kvetiapinu pro stanovení jeho farmakokinetiky byl kvetiapin podáván před a v průběhu léčby karbamazepinem (známý induktor jaterních enzymů). Současné podávání karbamazepinu signifikantně zvýšilo clearance kvetiapinu. Toto zvýšení clearance snižuje systémovou dostupnost kvetiapinu (měřenou jako plocha pod křivkou - AUC) průměrně až na 13 % systémové dostupnosti kvetiapinu podávaného samostatně, u některých pacientů bylo dokonce pozorováno větší snížení. V důsledku této interakce mohou být plazmatické koncentrace kvetiapinu nízké a účinnost léčby může být ovlivněna. Současné podávání kvetiapinu a fenytoinu (další induktor mikrosomálních enzymů) významně zvyšuje clearance kvetiapinu přibližně o 450 %. Pacienti užívající induktory jaterních enzymů mohou být léčení kvetiapinem pouze v případech, kdy lékař rozhodne, že předpokládaný prospěch léčby kvetiapinem převažuje možná rizika vysazení léčby induktory jaterních enzymů. Je důležité, aby jakákoliv změna v léčbě induktory jaterních enzymů byla postupná. Pokud je to nezbytné, je možné nahradit tyto přípravky za přípravky neindukující jaterní enzymy (např. natrium-valproát) (viz bod 4.4).

Farmakokinetika kvetiapinu se signifikantně nezměnila při současném podávání antidepresiv imipraminu (známý CYP 2D6 inhibitor) nebo fluoxetinu (známý inhibitor CYP 3A4 a CYP 2D6).

Farmakokinetika kvetiapinu se významně nezměnila při současném podávání s antipsychotiky risperidonem a haloperidolem. Avšak současné užívání kvetiapinu a thioridazinu může zvýšit clearance kvetiapinu přibližně o 70 %.

Farmakokinetika kvetiapinu se nezměnila při současném podávání s cimetidinem.

Při současném podávání kvetiapinu a lithia nedochází ke změnám ve farmakokinetice lithia.

V 6týdenní randomizované studii s lithiem a kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním proti placebo a kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním u dospělých pacientů s akutní mánií byl pozorován vyšší výskyt extrapyramidových příhod (zvláště třes), somnolence a zvýšení tělesné hmotnosti ve skupině s lithiem ve srovnání s placebovou skupinou (viz bod 5.1).

Při současném podávání natrium-valproátu a kvetiapinu nedochází ke klinicky významné změně farmakokinetiky obou léčiv. Retrospektivní studie u dětí a dospívajících, kterým byl podáván valproát, kvetiapin nebo oba přípravky, odhalila, že se zvýšil výskyt leukopenie a neutropenie ve skupině s kombinovanou léčbou ve srovnání s léčbou v monoterapii.

Interakční studie s běžně používanými kardiovaskulárními přípravky nebyly provedeny.

Je třeba opatrnost při současném podávání kvetiapinu a přípravků, které způsobují elektrolytovou nerovnováhu nebo prodlužují QT interval.

U pacientů užívajících kvetiapin byly hlášeny falešně pozitivní výsledky vyšetření enzymovou imunoesejí pro methadon a tricyklická antidepresiva. Doporučuje se potvrdit nejisté výsledky imunoeseje vhodnou chromatografickou metodou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

První trimestr

Středně velké množství publikovaných údajů o použití v průběhu těhotenství (tj. 300-1 000 výsledků těhotenství), zahrnující jednotlivá hlášení a některé observační studie neprokázalo zvýšené riziko malformací v důsledku léčby. Ovšem na podkladě všech dostupných údajů nelze učinit konečné závěry. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Z tohoto důvodu lze kvetiapin použít v průběhu těhotenství pouze pokud prospěch převažuje nad potenciálními riziky.

Třetí trimestr

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni vlivu antipsychotik (včetně kvetiapinu), existuje riziko nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení. Tyto příznaky se mohou lišit v délce trvání i v závažnosti. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Proto by novorozenci měli být pečlivě monitorováni.

Kojení

Existují velmi omezené publikované zprávy o vylučování kvetiapinu do mateřského mléka u člověka, ovšem stupeň exkrece kvetiapinu v terapeutických dávkách nebyl konzistentní. Vzhledem k nedostatku robustních údajů musí být vždy učiněno rozhodnutí o přerušení kojení nebo přerušení léčby kvetiapinem s ohledem na prospěch kojení pro dítě a prospěch léčby pro ženu.

Fertilita

Vliv kvetiapinu na fertilitu u člověka nebyl hodnocen. U potkanů byly zaznamenány vyšší hladiny prolaktinu, ačkoliv tato pozorování nejsou přímo převoditelná na situaci u člověka (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem ke svému primárnímu účinku na centrální nervový systém může kvetiapin ovlivňovat činnosti vyžadující zvýšenou pozornost. Pacientům je třeba proto doporučit, aby neřídili motorová vozidla nebo neobsluhovali stroje, dokud není známa jejich individuální vnímavost na léčbu kvetiapinem.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky při léčbě kvetiapinem ($\geq 10\%$) jsou: somnolence, bolest hlavy, závrať, sucho v ústech, příznaky z vysazení (přerušení), zvýšení hladin sérových triglyceridů, zvýšení celkového cholesterolu (především LDL cholesterolu), snížení HDL cholesterolu, zvýšení tělesné hmotnosti, snížení hladiny hemoglobinu a extrapyramidové symptomy.

Nežádoucí účinky spojené s léčbou kvetiapinem jsou uvedeny v následujícím přehledu (tabulka 1) ve formátu, který doporučil "Council for International Organisations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group, 1995)".

Tabulka 1 Nežádoucí účinky spojené s léčbou kvetiapinem

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je vyjádřena následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Snížený hemoglobin ²	Leukopenie ^{1,28} , snížený počet neutrofilů, zvýšení eozinofilů ²⁷	trombocytopenie, anémie, snížení počtu trombocytů ¹³	Agranulocytóza ²⁶		Neutropenie ¹
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita (včetně alergických kožních reakcí)		Anafylaktická reakce ⁵	
Endokrinní poruchy		Hyperprolaktinémie ¹⁵ , snížení celkového T ₄ ²⁴ , snížení volného T ₄ ²⁴ , snížení celkového T ₃ ²⁴ , zvýšení TSH ²⁴	Snížení volného T ₃ ²⁴ , hypothyreóza ²¹		Nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu	
Poruchy metabolismu a výživy	Vzestup sérových triglyceridů ^{10,30} , vzestup celkového	Zvýšená chuť k jídlu, zvýšení hladiny glukózy v krvi na úroveň hyperglykemick	Hyponatremie ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1, 5} ,	Metabolický syndrom ²⁹	Exacerbace již existujícího diabetu	

	cholesterolu (zvláště LDL cholesterolu) ^{11,30} , snížení HDL cholesterolu ^{17,30} , zvýšení tělesné hmotnosti ^{8,30}	ých hladin ^{6,30}				
Psychiatrické poruchy		Abnormální sny a noční můry, sebevražedné myšlenky a sebevražedné chování ²⁰		Somnambulismus a podobné reakce jako je mluvení ze spaní a noční jedlctví		
Poruchy nervového systému	Závratě ^{4, 16} , somnolence ^{2, 16} , bolest hlavy, extrapyramidové příznaky ^{1, 21}	Dysartrie	Epileptické záchvaty ¹ , syndrom neklidných nohou, tardivní dyskineze ^{1, 5} , synkopa ^{4,1}			
Srdeční poruchy		Tachykardie ⁴ , palpitace ²³	Prodloužení intervalu QT ^{1,12,18} , bradykardie ³²			Kardiomyopatie, myokarditida
Poruchy oka		Rozmazané vidění				
Cévní poruchy		Ortostatická hypotenze ^{4, 16}		Žilní tromboembolismus ¹		Cévní mozková příhoda ³³
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:		Dušnost ²³	Rinitida			
Gastrointestinální poruchy	Sucho v ústech	Zácpa, dyspepsie, zvracení ²⁵	Dysfagie ⁷	Pankreatitida ¹ , intestinální obstrukce/ileus		
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení sérové alaninaminotransferázy (ALT) ³ , zvýšení gama-glutamyltransferázy ³	Zvýšení sérové aspartátaminotransferázy (AST) ³	Žloutenka ⁵ , hepatitida		
Poruchy kůže a podkožní tkáň					Angioedém ⁵ , Stevensův-Johnsonův syndrom ⁵	Toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, poléková

						vyrážka s eosinofílií a systémovými příznaky (DRESS), kožní vaskulitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně					Rabdomyolýza	
Poruchy ledvin a močových cest			Retence moči			
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím						Syndrom z vysazení léku u novorozenců ³¹
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Sexuální dysfunkce	Priapismus, galaktorea, zvětšení prsů, porucha menstruace		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Příznaky z vysazení (přerušeni) léčby ^{1,9}	Mírná astenie, periferní otok, podrážděnost, pyrexie		Neuroleptický maligní syndrom ¹ , hypotermie		
Vyšetření				Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi ¹⁴		

1 Viz bod 4.4.

2 Může se objevit somnolence, zejména během prvních dvou týdnů léčby, která obvykle vymizí při dalším užívání přípravku.

3 U některých pacientů léčených kvetiapiinem docházelo k asymptomatickému zvýšení (změna z normálních hodnot na hodnoty > 3násobek horní hranice normy naměřené kdykoliv) sérových transamináz (ALT, AST) nebo GGT. Zvýšené hodnoty se obvykle navrací k normě při pokračování v léčbě.

4 Kvetiapiin může, stejně jako další antipsychotika vyvolávající blokádu alfa-1 adrenergních receptorů, vyvolat ortostatickou hypotenzi se závratěmi a tachykardií, a u některých pacientů se synkopou. Uvedené nežádoucí účinky se objevují zejména při úvodní titraci dávky (viz bod 4.4).

5 Výpočet frekvence uvedených nežádoucích účinků byl prováděn pouze z poregistračního sledování.

6 Hladina glukózy v krvi nalačno ≥ 126 mg/100 ml ($\geq 7,0$ mmol/l) nebo ≥ 200 mg/100 ml ($\geq 11,1$ mmol/l) po jídle naměřená alespoň jednou.

7 Zvýšený výskyt dysfagie při podávání kvetiapiinu ve srovnání s placebem byl pozorován pouze v klinických studiích u bipolární deprese

8 Zvýšení tělesné hmotnosti o $> 7\%$ ve srovnání s výchozí tělesnou hmotností. Vyskytuje se zejména v prvních týdnech léčby u dospělých.

9 Následující příznaky z vysazení léku byly nejčastěji pozorovány v akutních, placebem kontrolovaných studiích, v monoterapii: insomnie, nauzea, bolest hlavy, průjem, zvracení, závratě a podrážděnost. Incidence těchto nežádoucích účinků významně poklesla do 1 týdne po vysazení léku.

- 10 Triglyceridy ≥ 200 mg/100 ml ($\geq 2,258$ mmol/l) u pacientů ≥ 18 let nebo ≥ 150 mg/100 ml ($\geq 1,694$ mmol/l) u pacientů < 18 let, naměřené alespoň jednou.
- 11 Cholesterol ≥ 240 mg/100 ml ($\geq 6,2064$ mmol/l) u pacientů < 18 let nebo ≥ 200 mg/100 ml ($\geq 5,172$ mmol/l) u pacientů < 18 let, naměřené alespoň jednou. Velmi často bylo pozorováno zvýšení LDL cholesterolu na ≥ 30 mg/100 ml ($\geq 0,769$ mmol/l). Průměrná změna u pacientů, u kterých nastalo toto zvýšení, byla 41,7 mg/100 ml ($\geq 1,07$ mmol/l).
- 12 Viz text níže.
- 13 Trombocyty $\leq 100 \times 10^9/l$ naměřené alespoň jednou.
- 14 Na základě hlášení nežádoucího účinku zvýšená hladina sérové kreatinkinázy bez souvislosti s neuroleptickým maligním syndromem.
- 15 Hladiny prolaktinu (pacienti > 18 let): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) u mužů; > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ pmol/l) u žen, naměřené kdykoliv.
- 16 Může vest k pádům.
- 17 HDL cholesterol: < 40 mg/100 ml (1,025 mmol/l) u mužů; < 50 mg/100 ml (1,282 mmol/l) u žen naměřené kdykoliv.
- 18 Výskyt pacientů, u kterých nastal posun intervalu QTc z < 450 ms na ≥ 450 ms s prodloužením ≥ 30 ms. V placebem kontrolovaných klinických studiích s kvetiapinem je průměrná změna a výskyt pacientů s posunem na klinicky významnou úroveň podobná u kvetiapinu i placebo.
- 19 Posun z > 132 mmol/l na ≤ 132 mmol/l naměřený alespoň jednou.
- 20 Případy sebevražedných představ a sebevražedného chování byly hlášeny v průběhu léčby kvetiapinem nebo krátce po přerušení léčby (viz body 4.4 a 5.1).
- 21 Viz bod 5.1.
- 22 Snížená hladina hemoglobinu ≤ 13 g/100 ml (8,07 mmol/l) u mužů, ≤ 12 g/100 ml (7,45 mmol/l) u žen alespoň při jednom vyšetření byla nalezena u 11 % pacientů užívajících kvetiapin v klinických studiích včetně otevřené fáze. U těchto pacientů byla průměrná maximální hodnota snížení hemoglobinu naměřená kdykoliv -1,50 g/100 ml.
- 23 Tato hlášení se často vyskytovala v souvislosti s hlášením tachykardie, závratě, ortostatické hypotenze a/nebo probíhajícího srdečního/respiračního onemocnění.
- 24 Na podkladě posunu od normálních hodnot na počátku studie až k potenciálně klinicky závažným hodnotám kdykoliv ve všech studiích. Posun u celkového T4, volného T4, celkového T3 a volného T3 je definován jako $< 0,8$ krát dolní mez normálních hodnot (pmol/l) a posun u TSH > 5 mIU/l naměřené kdykoliv.
- 25 Na podkladě zvýšené frekvence zvracení u starších pacientů (≥ 65 let).
- 26 Na podkladě posunu neutrofilů z počáteční hodnoty $\geq 1,5 \times 10^9/l$ na $< 0,5 \times 10^9/L$ naměřené kdykoliv v průběhu léčby a u pacientů s těžkou neutropenií ($< 0,5 \times 10^9/l$) a infekcí v průběhu všech klinických studií s kvetiapinem (viz bod 4.4).
- 27 Na základě posunu z normálních hodnot na hodnoty potenciálně klinicky závažné naměřené kdykoliv po výchozím stavu ve všech klinických studiích. Posun u eosinofilů je definován jako $> 1 \times 10^9$ buněk/l naměřené kdykoliv.
- 28 Na základě posunu z normálních hodnot na potenciálně klinicky závažné hodnoty naměřené kdykoliv v období po výchozím stavu v průběhu všech klinických studií. Posun hodnot leukocytů je definován jako $\leq 3 \times 10^9$ buněk/l naměřený kdykoliv.
- 29 Na základě hlášení nežádoucí příhody metabolický syndrom ze všech klinických hodnocení s kvetiapinem.
- 30 V klinických studiích bylo u některých pacientů pozorováno zhoršení více než jednoho metabolického parametru tělesná hmotnost, glukóza v krvi a lipidy (viz bod 4.4).
- 31 Viz bod 4.6.
- 32 Může se objevit na počátku léčby a může být doprovázena hypotenzí a/nebo synkopou. Frekvence je odvozena od hlášení bradykardie a příbuzných příhod ve všech klinických studiích s kvetiapinem.
- 33 Na podkladě jedné retrospektivní nerandomizované epidemiologické studie.

Případy prodloužení QT intervalu, ventrikulární arytmie, náhlé nevyjasněné smrti, zástavy srdce a torsade de pointes byly hlášeny při užívání neuroleptik a jsou považovány za účinky celé skupiny (viz bod 4.4).

V souvislosti s léčbou kvetiapiinem byly hlášeny těžké kožní nežádoucí účinky (SCAR) zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN), polékovou vyrážku s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS).

Pediatrická populace

U dětí a dospívajících je třeba předpokládat stejné nežádoucí účinky jako u dospělých. Následující tabulka shrnuje nežádoucí účinky, které se vyskytují s vyšší frekvencí u dětí a dospívajících (10 až 17 let) než u dospělých nebo nežádoucí účinky, které nebyly identifikovány u dospělých.

Tabulka 2 Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících spojené s léčbou kvetiapiinem, které se vyskytují ve vyšší frekvenci než u dospělých, či nebyly pozorovány u dospělých

Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány následovně.: velmi časté ($>1/10$), časté ($> 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($> 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($> 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze učít).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté
Endokrinní poruchy	Zvýšení hladin prolaktinu ¹	
Poruchy metabolismu a výživy	Zvýšená chuť k jídlu	
Poruchy nervového systému	Extrapyramidové symptomy ^{3,4}	Synkopa
Cévní poruchy	Zvýšený krevní tlak ²	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Rinitida
Gastrointestinální poruchy	Zvracení	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Podrážděnost ³

1. Hladiny prolaktinu (pacienti < 18 let): $> 20\text{ }\mu\text{g/l}$ ($> 869,56\text{ pmol/l}$) u chlapců; $> 26\text{ }\mu\text{g/l}$ ($> 1130,428\text{ pmol/l}$) u dívek naměřené kdykoliv. Méně než 1 % pacientů mělo vzestup hladin prolaktinu $> 100\text{ }\mu\text{g/l}$.

2. Na základě posunů nad klinicky významný práh (převzato podle kritérií "National Institutes of Health") nebo zvýšení $> 20\text{ mmHg}$ pro systolický tlak nebo $> 10\text{ mmHg}$ pro diastolický tlak kdykoliv v průběhu dvou krátkodobých (3-6 týdnů) placebem kontrolovaných klinických studií u dětí a dospívajících.

3. Poznámka: Frekvence je konzistentní s frekvencí pozorovanou u dospělých, ale podrážděnost může být u dětí a dospívajících spojena s jinými klinickými důsledky ve srovnání s dospělými.

4. Viz bod 5.1.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Obecně pozorované příznaky odpovídají vystupňovanému známému farmakologickému účinku léčivé látky, k němuž patří ospalost a sedace, tachykardie a hypotenze. Předávkování může vést prodloužení intervalu QT, epileptickým záchvatům, status epilepticus, rhabdomyolýze, respirační depresi, retenci moči, zmatenosti, deliriu a/nebo agitovanosti, kómatu a úmrtí. Riziko účinků předávkování může být vyšší u pacientů se závažným již existujícím kardiovaskulárním onemocněním (viz bod 4.4 Ortostatická hypotenze).

Léčba předávkování

Kvetiapin nemá specifické antidotum. V případě příznaků těžké intoxikace je třeba zvážit možnost současné intoxikace několika látkami a doporučuje se léčba na jednotce intenzivní péče, včetně zajištění průchodnosti dýchacích cest, zabezpečení dostatečné ventilace a přísunu kyslíku, a dále pravidelné sledování a podpora kardiovaskulárního systému.

Podle literárních zdrojů mohou být agitovaní pacienti v deliriu a s jasným anticholinergním syndromem léčeni fyzostigminem, v dávce 1-2 mg (za kontinuálního monitorování EKG). Nejde o standardně doporučenou léčbu vzhledem k potenciálně negativnímu vlivu fyzostigminu na vedení převodního systému srdce. Fyzostigmin lze použít, pokud nejsou přítomny odchylky EKG. Fyzostigmin nelze použít v případě arytmií, jakékoli srdeční blokády nebo rozšíření komplexu QRS.

Ačkoli prevence absorpce při předávkování nebyla zkoumána, lze při značném předávkování indikovat výplach žaludku, pokud možno do jedné hodiny po předávkování a zvážit podání aktivního uhlí.

Refrakterní hypotenzi v případech předávkování kvetiapinem je třeba léčit vhodným způsobem, např. intravenózním podáním tekutin a/nebo sympatomimetik. Není vhodný epinefrin (adrenalin) a dopamin, neboť stimulace beta receptorů může zhoršovat hypotenzi při současné bloádě alfa receptorů kvetiapinem).

Prísny lékařský dohled a sledování životních funkcí musí pokračovat až do úplného zotavení pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antipsychotika, diazepiny, oxazepiny a thiazepiny.
ATC kód: N05AH04.

Mechanismus účinku:

Kvetiapin je atypické antipsychotikum. Kvetiapin a norkvetiapin, jeho aktivní metabolit v lidské plazmě, interagují s celou řadou receptorů pro neurotransmitery. Kvetiapin a norkvetiapin mají afinitu k serotoninovým (5HT₂) a dopaminovým D₁ a D₂ receptorům v mozku. Na podkladě této kombinace receptorového antagonismu s vyšší selektivitou pro 5HT₂ oproti D₂ jsou vysvětlovány klinické antipsychotické vlastnosti kvetiapinu a slabé extrapyramidové nežádoucí účinky (EPS) ve srovnání s typickými antipsychotiky. Kvetiapin a norkvetiapin nemají významnou afinitu k benzodiazepinovým receptorům, ale mají vysokou afinitu k histaminovým a adrenergním alfa-1 receptorům a střední afinitu k adrenergním alfa-2 receptorům a střední až vysokou afinitu k několika muskarinovým receptorům. Inhibice NET (norepinephrine transporter, NET) norkvetiapiem a jeho částečný agonismus na 5HT_{1A} receptoru může přispívat k terapeutické účinnosti kvetiapinu jako antidepresiva.

Farmakodynamické účinky:

Kvetiapin prokázal účinek ve zkouškách, které se používají k testování antipsychotického účinku, jako jsou např. podmíněné obranné reflexy. Potlačuje též účinky dopaminových agonistů, což bylo prokázáno na základě behaviorálních hodnocení a elektrofyziologických měření a zvyšuje koncentraci metabolitů dopaminu, což je neurochemický ukazatel blokády D₂ receptorů.

V předklinických testech určených k predikci EPS měl kvetiapin profil atypického antipsychotika, který se liší od profilu typických antipsychotik. Po dlouhodobém podávání kvetiapinu nevzniká supersenzitivita dopaminových D₂ receptorů. Při užití dávek dostatečně blokujících D₂ receptory dochází jen k málo vyjádřené katepsii. Kvetiapin má při chronickém podávání selektivní účinek na limbický systém tím, že vyvolává depolarizační blokádu mesolimbických, ale nikoliv nigrostriálních dopaminových neuronů. Při akutním a chronickém podávání opicím rodu *Cebus* po předchozí senzibilizaci haloperidolem nebo bez senzibilizace vykazuje kvetiapin minimální pohotovost k dystonickým reakcím (viz bod 4.8).

Klinická účinnost:

Schizofrenie

Ve třech klinických, placebem kontrolovaných studiích, s různými dávkami kvetiapinu, u pacientů se schizofrenií nebyl zjištěn rozdíl v incidenci EPS nebo současného užívání anticholinergik ve skupině léčené kvetiapinem a ve skupině na placebo. Placebem kontrolovaná studie hodnotící léčbu kvetiapinem ve fixních dávkách 75 až 750 mg/den neprokázala nárůst EPS nebo potřebu současného užívání anticholinergik. Dlouhodobá účinnost tablet kvetiapinu v prevenci relapsu schizofrenie nebyla prokázána v zaslepené klinické studii. V otevřené klinické studii u pacientů se schizofrenií byl kvetiapin účinný při prokázání klinického zlepšení během pokračující léčby u pacientů, kteří prokázali počáteční odpověď na léčbu, což naznačuje jistou dlouhodobou účinnost.

Bipolární porucha

Ve čtyřech placebem kontrolovaných klinických studiích byl kvetiapin podáván k léčbě akutní středně těžké až těžké manické epizody v dávkách až 800 mg/den. Ve dvou z těchto studií byl kvetiapin podáván v monoterapii a ve dvou v kombinaci s lithiem nebo divalproexem (heminatrium-valproátem). Nebyly zjištěny rozdíly v incidenci EPS či nutnosti současně podávat anticholinergika ve skupině na kvetiapinu a ve skupině na placebo.

Ve dvou klinických studiích bylo prokázáno, že kvetiapin podávaný v monoterapii je účinnější než placebo při potlačování příznaků mánie u středně těžkých až těžkých forem manických epizod po 3 a 12 týdnech léčby. Nejsou k dispozici žádné údaje z dlouhodobých studií, které by prokázaly účinnost kvetiapinu v prevenci následných manických nebo depresivních epizod. Údaje o kvetiapinu v kombinaci s heminatrium-valproátem nebo s lithiem po 3 a 6 týdnech léčby při akutních středně těžkých až těžkých manických epizodách jsou omezené, nicméně kombinovaná léčba byla dobře snášena. Výsledky ukázaly aditivní účinek v 3. týdnu. Druhá klinická studie neprokázala aditivní účinek v 6. týdnu léčby.

Průměrná střední dávka kvetiapinu poslední týden léčby byla přibližně 600 mg/den a u asi 85 % reagujících pacientů byla dávka v rozmezí 400-800 mg/den.

Ve 4 dalších klinických studiích o délce 8 týdnů, které zahrnovaly pacienty se středně těžkou až těžkou depresivní epizodou (bipolární porucha I a II) byly tablety kvetiapinu v dávkách 300 a 600 mg významně účinnější než placebo v parametrech: průměrné zlepšení skóre MADRS a v odpovědi definované jako alespoň 50% zlepšení celkového skóre MADRS oproti výchozí hodnotě. V průběhu krátkodobého hodnocení nebyl pozorován dodatečný efekt dávky 600 mg oproti dávce 300 mg.

V dlouhodobých klinických studiích, které byly pokračováním dvou předešlých studií u pacientů, kteří reagovali na podávání potahovaných tablet kvetiapinu v dávce 300 mg nebo 600 mg, byla ve srovnání s placebem prokázána účinnost na depresivní symptomy, nikoliv však na manické symptomy.

Ve dvou klinických studiích zaměřených na prevenci rekurence byl hodnocen kvetiapin v kombinaci se stabilizátory nálady u pacientů s manickou, depresivní nebo smíšenou epizodou. Kombinace s kvetiapinem byla superiorní k monoterapii stabilizátory nálady v prodloužení času do rekurence jakékoliv příhody nálady (manické, smíšené nebo depresivní). Kvetiapin byl podáván dvakrát denně v dávkách 400 mg až 800 mg za den v kombinaci s lithiem nebo valproátem.

V 6týdenní randomizované studii lithia a kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním v porovnání s placebem a kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním u dospělých pacientů s akutní mánií byl rozdíl střední hodnoty zlepšení YMRS mezi skupinou s přidáním lithiem a skupinou s přidáním placebem 2,8 bodů a rozdíl v % respondérů (odpověď definována jako 50% zlepšení v porovnání s výchozími hodnotami YMRS) činil 11 % (79 % ve skupině s přidáním lithiem oproti 68 % ve skupině s přidáním placebem).

V jedné dlouhodobé studii (až 2 roky léčby) hodnotící prevenci rekurence u pacientů s manickou, depresivní nebo smíšenou epizodou byl kvetiapin superiorní k placebu v prodloužení doby do objevení se jakékoliv epizody (manické, smíšené nebo depresivní) u pacientů s bipolární poruchou typu I. Počet pacientů s výskytem epizody byl ve skupině s kvetiapinem 91 (22,5 %), ve skupině s placebem 208 (51,5 %) a ve skupině s lithiem 95 (26,1 %). Nezdá se, že by převod na lithium ve srovnání s pokračující léčbou kvetiapinem u pacientů, kteří reagovali na kvetiapin, byl spojen s delší dobou do rekurence příhod nálady.

Klinické hodnocení prokázalo, že kvetiapin je účinný při léčbě schizofrenie a bipolární manie v dávkování dvakrát denně, přestože kvetiapin má eliminační poločas asi 7 hodin. Tento fakt podpořily i výsledky studie využívající pozitronovou emisní tomografii (PET), která prokázala, že kvetiapin inhibuje receptory 5HT₂ a D₂ až 12 hodin. Bezpečnost a účinnost dávek vyšších než 800 mg/den nebyla hodnocena.

Klinická bezpečnost:

V krátkodobých, placebem kontrolovaných klinických studiích u schizofrenie a bipolární manie byla souhrnná incidence extrapyramidových symptomů podobná jako u placeba (schizofrenie: 7,8 % u kvetiapinu a 8,0 % u placeba; bipolární manie: 11,2 % u kvetiapinu a 11,4 % u placeba). Vysoký podíl extrapyramidových symptomů byl pozorován u pacientů léčených kvetiapinem v porovnání s placebem v krátkodobých, placebem kontrolovaných studiích u depresivní epizody a bipolární deprese. V krátkodobých, placebem kontrolovaných klinických studiích bipolární deprese byla souhrnná incidence extrapyramidových symptomů 8,9 % u kvetiapinu v porovnání s 3,8 % u placeba. V krátkodobých, placebem kontrolovaných klinických studiích monoterapie u depresivní epizody byla souhrnná incidence extrapyramidových symptomů 5,4 % u kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním a 3,2 % u placeba. V krátkodobé, placebem kontrolované klinické studii monoterapie u starších pacientů s depresivní epizodou byla souhrnná incidence extrapyramidových symptomů 9,0 % u kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním a 2,3 % u placeba. U bipolární deprese i depresivní epizody nepřekročila incidence jednotlivých nežádoucích účinků (např. akatizie, extrapyramidová porucha, třes, dyskineze, dystonie, neklid, mimovolní svalové kontrakce, psychomotorická hyperaktivita a svalová rigidita) 4 % v žádné terapeutické skupině.

V krátkodobých, placebem kontrolovaných klinických studiích s fixní dávkou (50 mg/den až 800 mg/den) (v trvání 3 až 8 týdnů) se průměrný nárůst tělesné hmotnosti pohyboval od 0,8 kg u 50mg denní dávky do 1,4 kg u 600mg denní dávky (s nižším nárůstem u 800mg denní dávky), v porovnání s 0,2 kg u pacientů léčených placebem. Procento pacientů léčených kvetiapinem, kteří přibrali ≥ 7 % tělesné hmotnosti, se

pohybovalo od 5,3 % u 50mg denní dávky do 15,5 % u 400mg denní dávky (s nižším nárůstem u 600 a 800mg denní dávky), v porovnání s 3,7 % u pacientů léčených placebem.

V 6týdenní randomizované studii s lithiem a kvetiapiinem v porovnání s placebem a kvetiapiinem u dospělých pacientů s akutní mání se ukázalo, že kombinace kvetiapiinu prodlouženým uvolňováním s lithiem vede k více nežádoucím účinkům (63 % versus 48 % u kvetiapiinu v kombinaci s placebem). Bezpečnostní výsledky ukázaly vyšší incidenci extrapyramidových symptomů, které byly hlášeny u 16,8 % pacientů ve skupině s přidaným lithiem a 6,6 % ve skupině s přidaným placebem. Většinou se jednalo o třes hlášený u 15,6 % pacientů ve skupině s přidaným lithiem a 4,9 % ve skupině s přidaným placebem. Incidence somnolence byla vyšší ve skupině s kvetiapiinem s prodlouženým uvolňováním a přidaným lithiem (12,7 %) v porovnání s kvetiapiinem a přidaným placebem (5,5 %). Kromě toho vyšší procento pacientů léčených ve skupině s přidaným lithiem (8,0 %) zaznamenalo nárůst tělesné hmotnosti (≥ 7 %) na konci léčby v porovnání s pacienty ve skupině s přidaným placebem (4,7 %).

Dlouhodobější studie prevence relapsu měly otevřené období (v délce 4 až 36 týdnů), během kterého byli pacienti léčeni kvetiapiinem, po kterém následovalo randomizované vysazovací období, během kterého byli pacienti randomizováni do ramene s kvetiapiinem či placebem. U pacientů randomizovaných k léčbě kvetiapiinem byl průměrný nárůst tělesné hmotnosti během otevřeného období 2,56 kg, a do 48. týdne randomizovaného období byl průměrný nárůst hmotnosti 3,22 kg, v porovnání s otevřenou úvodní částí studie. U pacientů randomizovaných k léčbě placebem byl průměrný nárůst hmotnosti během otevřeného období 2,39 kg, a do 48. týdne randomizovaného období byl průměrný nárůst hmotnosti 0,89 kg, v porovnání s otevřenou úvodní částí studie.

V placebem kontrolovaných studiích u starších pacientů s psychózou související s demencí nebyla incidence cerebrovaskulárních nežádoucích příhod na 100 pacientoroků vyšší u pacientů léčených kvetiapiinem než u pacientů léčených placebem.

Ve všech krátkodobých klinických studiích kontrolovaných placebem při užití monoterapie u pacientů se základním počtem neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$ byla incidence přinejmenším jednoho výskytu posunu k počtu neutrofilů $< 1,5 \times 10^9/l$ 1,9 % u pacientů léčených kvetiapiinem v porovnání s 1,5 % u pacientů léčených placebem. Incidence posunu k $> 0,5$ až $< 1,0 \times 10^9/l$ byla stejná (0,2 %) u pacientů léčených kvetiapiinem a u pacientů léčených placebem. Ve všech klinických studiích (kontrolovaných placebem, otevřených, s aktivním komparátorem) u kvetiapiinem léčených pacientů se základním počtem neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$ byla incidence přinejmenším jednoho výskytu posunu počtu neutrofilů na $< 1,5 \times 10^9/l$ 2,9 % a u posunu na $< 0,5 \times 10^9/l$ byla incidence 0,21 %.

Léčba kvetiapiinem byla spojována s na dávce závislým snížením hladin hormonů štítné žlázy. Incidence posunů TSH byla 3,2 % u kvetiapiinu versus 2,7 % u placeba. Incidence recipročních, potenciálně klinicky signifikantních posunů T3 a T4 a TSH byla v těchto studiích vzácná a pozorované změny v hladinách hormonů štítné žlázy nebyly spojené s klinicky symptomatickou hypotyreózou. Snížení celkového a volného T4 bylo nejvyšší v prvních šesti týdnech léčby kvetiapiinem bez dalšího poklesu během dlouhodobé léčby. Asi u 2/3 všech případů bylo vysazení kvetiapiinu spojeno s obratem vlivu na celkový a volný T4, bez ohledu na délku léčby.

Katarakta/zákal oční čočky

V klinických studiích hodnotících kataraktogenní potenciál kvetiapiinu (200-800 mg/den) ve srovnání s risperidonem (2 až 8 mg/den) při léčbě pacientů se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou nebyl v procentu pacientů se zvýšenou opacitou čočky kvetiapiin (4 %) horší než risperidon (10 %) v dávkách u pacientů exponovaných léčbě nejméně 21 měsíců.

Pediatrická populace

Klinická účinnost

Účinnost a bezpečnost kvetiapinu byla studována v 3týdenní placebem kontrolované studii při léčbě mánie (n= 284 pacientů z USA ve věku 10-17 let). Okolo 45 % pacientů mělo další diagnózu ADHD. Navíc probíhala 6týdenní placebem kontrolovaná studie léčby schizofrenie (n = 222 pacientů ve věku 13-17 let). Z obou studií byli vyloučeni pacienti, u nichž bylo známo, že nereagují na kvetiapin. Léčba kvetiapinem byla zahájena dávkou 50 mg/den a druhý den zvýšena 100 mg/den; následně byla dávka titrována k cílové dávce (mánie 400-600 mg/den; schizofrenie 400-800 mg/den) zvyšováním o 100 mg/den podáváno dvakrát až třikrát denně.

Ve studii mánie byl rozdíl měřený metodou nejmenších čtverců v průměrné změně od počátečního stavu v YMRS celkové skóre (aktivní minus placebo) -5,21 pro kvetiapin 400 mg/den a -6,56 pro kvetiapin 600 mg/den. Výskyt odpovědi (YMRS zlepšení ≥ 50 %) byl 64 % pro kvetiapin 400 mg/den, 58 % pro 600 mg/den a 37 % u placeba.

Ve studii schizofrenie byl rozdíl měřený metodou nejmenších čtverců v průměrné změně od počátečního stavu v PANSS celkovém skóre (aktivní minus placebo) -8,16 pro kvetiapin 400 mg/den a -9,29 pro kvetiapin 800 mg/den. Ani nízká dávka (400 mg/den) ani vysoká dávka (800 mg/den) kvetiapinu nebyla superiorní k placebu s ohledem na procento pacientů dosahující odpověď definovanou jako $\geq 30\%$ redukci oproti výchozímu stavu v PANSS celkovém skóre. U mánie i schizofrenie vedly vyšší dávky k početně nižšímu poměru odpovědi.

Ve třetí, krátkodobé, placebem kontrolované klinické studii monoterapie kvetiapinem u dětí a dospívajících pacientů (10-17 let) u bipolární deprese nebyla účinnost prokázána.

Nejsou dostupné údaje o udržení účinnosti nebo prevenci recidivy v této věkové kategorii.

Klinická bezpečnost

V krátkodobých klinických studiích s kvetiapinem u pediatrických pacientů popsanych výše byl výskyt extrapyramidových symptomů (EPS) 12,9 % u kvetiapinu versus 5,3 % u placeba u pacientů se schizofrenií, 3,6 % versus 1,1 % u pacientů s bipolární mánií a 1,1 % versus 0 % ve studii s bipolární depresí. Výskyt nárůstu tělesné hmotnosti o ≥ 7 % od počátku léčby pro kvetiapin versus placebo byl 17 % versus 2,5 % u schizofrenie a bipolární mánie a 13,7 % versus 6,8 % u bipolární deprese. Výskyt sebevražedných příhod byl pro kvetiapin versus placebo 1,4 % versus 1,3 % u schizofrenie, 1,0 % versus 0 % u bipolární mánie a 1,1 % versus 0 % u bipolární deprese. Během rozšířené fáze sledování po léčbě ve studii s bipolární depresí byly zachyceny u dvou pacientů dodatečné sebevražedné příhody, jeden z nich byl v době příhody léčen kvetiapinem.

Dlouhodobá bezpečnost

26týdenní otevřené prodloužení akutních studií (n= 380 pacientů) s flexibilními dávkami kvetiapinu 400-800 mg/den poskytlo dodatečná bezpečnostní data. U dětí a dospívajících bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku a zvýšená chuť k jídlu, extrapyramidové příznaky a zvýšení sérového prolaktinu byly u dětí a dospívajících hlášeny s vyšší frekvencí než u dospělých pacientů (viz body 4.4 a 4.8).

Po korekci na normální růst v průběhu delší doby byl vzestup alespoň o 0,5 standardní odchylky od výchozí hodnoty "Body Mass Index" (BMI) pokládán za klinicky významnou změnu; 18,3 % pacientů léčených kvetiapinem po dobu alespoň 26 týdnů splnilo toto kritérium.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Kvetiapin se po perorálním podání dobře vstřebává a intenzivně se metabolizuje. Biologická dostupnost kvetiapinu není významně ovlivněna podáním spolu s jídlem. Maximální molární koncentrace aktivního metabolitu norkvetiapinu v ustáleném stavu dosahují 35 % koncentrací kvetiapinu. Kvetiapin a norkvetiapin mají ve schváleném dávkovacím rozmezí lineární farmakokinetiku.

Distribuce

Kvetiapin se přibližně z 83 % váže na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

Kvetiapin je metabolizován převážně v játrech, po podání radioaktivně značeného kvetiapinu bylo v moči nebo stolici nalezeno méně než 5 % látky v nezměněné formě. Výzkumy prováděné *in vitro* ukázaly, že hlavním enzymem, který se podílí na metabolismu kvetiapinu zprostředkovaném cytochromem P450, je CYP3A4. Norkvetiapin je primárně tvořen a eliminován cestou CYP3A4.

Asi 73 % radioaktivity se vyloučí močí a 21 % stolicí.

Kvetiapin a několik jeho metabolitů (včetně norkvetiapinu) jsou slabými inhibitory lidského cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4 *in vitro*, ale pouze v koncentracích 5-50krát vyšších než jsou koncentrace dosahované u člověka při dávkování 300 až 800 mg/den. Na základě těchto výsledků *in vitro* se zdá nepravděpodobné, že by současné podávání kvetiapinu a jiných léčiv vedlo ke klinicky významné lékové inhibici metabolismu druhého léku zprostředkovaného cytochromem P450. Z výsledků studií na zvířatech vyplývá, že kvetiapin může indukovat enzymy cytochromu P450, avšak ve specifické interakční studii u psychotických pacientů nebylo po podání kvetiapinu zjištěno zvýšení aktivity cytochromu P450.

Eliminace

Poločas eliminace kvetiapinu je asi 7 hodin a norkvetiapinu asi 12 hodin. Průměrná molární frakce dávky volného kvetiapinu a aktivního metabolitu norkvetiapinu vyloučeného do moči je méně než 5 %.

Zvláštní populace

Pohlaví

Farmakokinetika kvetiapinu je stejná u mužů i u žen.

Starší pacienti

Průměrná clearance kvetiapinu u starších pacientů je asi o 30-50 % nižší než u pacientů ve věku 18-65 let.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je průměrná clearance kvetiapinu asi o 25 % nižší, ale individuální hodnoty clearance mohou být v rozmezí hodnot zdravých jedinců.

Porucha funkce jater

Průměrná plazmatická clearance kvetiapinu se snižuje o přibližně 25 % u pacientů se známou poruchou funkce jater (stabilizovaná alkoholická jaterní cirhóza). Vzhledem k tomu, že kvetiapin je metabolizován v játrech, lze očekávat zvýšení plazmatických hladin přípravku u pacientů s poruchou funkce jater. U těchto pacientů může být nutné snížit dávku (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Farmakokinetické údaje byly získány u 9 dětí ve věku 10-12 let a 12 dospívajících, kteří byli na ustálené léčbě 400 mg kvetiapinu dvakrát denně. V rovnovážném stavu byly dávkově normalizované plazmatické

koncentrace mateřské látky kvetiapinu u dětí a dospívajících (10-17 let) všeobecně podobné jako u dospělých, ačkoliv $C_{\max}$ byla u dětí při horní hranici rozmezí pozorovaného u dospělých. AUC a $C_{\max}$ aktivního metabolitu, norkvetiapinu, byly vyšší, asi o 62 %, resp. 49 % u dětí (10-12 let) a o 28 %, resp. 14 % u dospívajících (13-17 let) ve srovnání s dospělými.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V sérii studií na genotoxicitu v podmínkách *in vitro* a *in vivo* nebyly zjištěny genotoxické vlastnosti. U laboratorních zvířat byly při klinicky relevantní úrovni expozice pozorovány následující rozdíly, které dosud nebyly v dlouhodobých klinických studiích potvrzeny.

U potkanů byla zjištěna pigmentová depozita ve štítné žláze, u opic rodu *Cynomolgus* byla pozorována hypertrofie folikulárních buněk štítné žlázy, snížení koncentrace T_3 v plazmě, snížení koncentrace hemoglobinu a snížení leukocytů a erytrocytů. U psů byla pozorována změna opacity oční čočky a katarakta (katarakta/opacita oční čočky viz bod 5.1).

Ve studii na embryofetální toxicitu u králíků byl zvýšen výskyt karpální/tarzální flexury u plodů. Tento účinek se objevil v přítomnosti zjevných účinků na samici, jako je snížený přírůstek tělesné hmotnosti. Tyto účinky byly pozorovatelné při hodnotách expozice samice podobné nebo mírně vyšší, než je expozice dosahovaná u člověka při maximální terapeutické dávce. Relevance těchto nálezů pro člověka není známa.

Ve studii fertility u potkanů byla pozorována hraničně snížená samčí fertilita a falešná březost, prodloužené období diestru, prodloužený prekoitální interval a snížená frekvence březosti. Tyto účinky jsou dávány do souvislosti se zvýšenými hladinami prolaktinu a nejsou přímo relevantní situací u člověka, neboť existují mezidruhové rozdíly v hormonální kontrole reprodukce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro:

monohydrát laktózy
mikrokryсталická celulóza
povidon K25
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
glycerol-dibehenát
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát

Potahová vrstva:

monohydrát laktózy
hypromelóza
makrogol 4000
oxid titaničitý (E 171)
červený oxid železitý (E 172) (25 mg tablety)
žlutý oxid železitý (E 172) (100 mg tablety)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/ Al blistr

25 mg: 6, 20, 24, 30, 48, 50, 60, 96 a 100 potahovaných tablet
50 mg, 200 mg: 10, 12, 48, 50, 60, 96 a 100 potahovaných tablet
100 mg: 20, 24, 48, 50, 60, 96 a 100 potahovaných tablet
300 mg: 10, 50, 60, a 100 potahovaných tablet
400 mg: 10, 50, 60, 100 a 100 (2x50) potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.
náměstí Republiky 1078/1, 110 00 Praha 1 – Nové Město, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

25 mg: 68/086/18-C
50 mg: 68/087/18-C
100 mg: 68/088/18-C
200 mg: 68/090/18-C
300 mg: 68/091/18-C
400 mg: 68/092/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 8. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

31. 10. 2024