

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kventiax 25 mg potahované tablety
Kventiax 100 mg potahované tablety
Kventiax 200 mg potahované tablety
Kventiax 300 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg, 100 mg, 200 mg nebo 300 mg kvetiapinu (ve formě kvetiapin-fumarátu).

Pomocná látka se známým účinkem

	25 mg	100 mg	200 mg	300 mg
Laktosa	4,28 mg	17,10 mg	34,20 mg	51,30 mg
Sodík	< 23 mg	< 23 mg	< 23 mg	< 23 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Kventiax 25 mg: kulaté, světle červené potahované tablety se zkosenými hranami.
Kventiax 100 mg: kulaté, žlutohnědé potahované tablety.
Kventiax 200 mg: kulaté, bílé potahované tablety.
Kventiax 300 mg: podlouhlé bílé potahované tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Kventiax je indikován:

- k léčbě schizofrenie
- k léčbě bipolární poruchy zahrnující:
 - středně těžké až těžké manické epizody bipolární poruchy
 - těžké depresivní epizody u bipolární poruchy
 - prevenci rekurence manické nebo depresivní epizody u pacientů s bipolární poruchou, kteří dříve reagovali na léčbu kvetiapinem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pro každou indikaci existuje jiné dávkování. Je tedy třeba zajistit, aby pacient obdržel jasnou informaci o vhodném dávkování pro svou indikaci.

Dospělí:

K léčbě schizofrenie

K léčbě schizofrenie se přípravek Kventiax podává dvakrát denně. Celková denní dávka pro první čtyři dny léčby je 50 mg (1. den), 100 mg (2. den), 200 mg (3. den) a 300 mg (4. den). Od čtvrtého dne má být dávka titrována, až je dosaženo obvyklé účinné dávky v rozmezí 300–450 mg/den. Dávku je možno u jednotlivých pacientů upravit podle klinické odpovědi a snášenlivosti v rozmezí 150–750 mg/den.

K léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod bipolární poruchy

K léčbě manických epizod bipolární poruchy se přípravek Kventiax podává dvakrát denně. Celková denní dávka pro první čtyři dny léčby je 100 mg (1. den), 200 mg (2. den), 300 mg (3. den) a 400 mg (4. den). Dávku je možno dále zvýšit až na 800 mg/den (6. den), ale denní přírůstek nesmí být větší než 200 mg/den.

Dávku je možno u jednotlivých pacientů upravit v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti v rozmezí 200–800 mg/den. Obvyklá účinná dávka se pohybuje v rozmezí 400–800 mg/den.

K léčbě těžkých depresivních epizod u bipolární poruchy

Přípravek Kventiax se podává jednou denně na noc. Celková denní dávka pro první čtyři dny léčby je 50 mg (1. den), 100 mg (2. den), 200 mg (3. den), 300 mg (4. den). Doporučená denní dávka je 300 mg. V klinických studiích nebyl prokázán dodatečný prospěch z léčby ve skupině 600 mg ve srovnání se skupinou 300 mg (viz bod 5.1). Jednotliví pacienti mohou mít prospěch z dávky 600 mg. 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 u bipolární poruchy

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

Starší pacienti

Při podávání přípravku Kventiax starším lidem, stejně jako u ostatních antipsychotik, je třeba zvýšené opatrnosti, zejména při úvodní titraci dávky. Dávku je třeba zvyšovat pomaleji a celková denní terapeutická dávka má být v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti pacienta nižší než u mladších osob. Průměrná plazmatická clearance kvetiapiinu je u starších osob o 30–50 % nižší než u mladších pacientů.

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

Pediatrická populace

Nedoporučuje se podávat přípravek Kventiax 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.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba dávku upravovat.

Pacienti s poruchou funkce jater

Kvetiapiin se intenzivně metabolizuje v játrech. Proto je třeba používat přípravek Kventiax opatrně u pacientů s poruchou funkce jater, zejména při úvodní titraci dávky. Pacienti se známou poruchou funkce jater mají začínat na dávce 25 mg/den. Dávku je třeba v závislosti na klinické odpovědi a individuální snášenlivosti pacienta zvyšovat o 25–50 mg/den, až je dosaženo účinné dávky.

Způsob podání

Přípravek Kventiax se podává s jídlem nebo mimo jídlo.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Souběžné podávání inhibitorů cytochromu P450 3A4, jako jsou inhibitory HIV-proteáz, azolová antimykotika, erythromycin, klarithromycin a nefazodon, je kontraindikováno (viz též bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k tomu, že přípravek Kventiax má několik indikací, je třeba zvážit bezpečnostní profil přípravku s ohledem na individuální diagnózu pacienta a podávanou dávku.

Pediatrická populace

Nedoporučuje se podávat kvetiapin dětem a dospívajícím do 18 let, neboť chybí údaje podporující použití v této věkové skupině. Klinické studie s kvetiapinem 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 symptomy a iritabilita) a jeden nežádoucí účinek, který nebyl dříve identifikován u dospělých (zvýšený krevní tlak). U dětí a dospívajících byly též pozorovány změny funkce štítné žlázy.

Dále ještě nebyla studována dlouhodobá (delší než 26 týdnů) bezpečnost podávání kvetiapinu s ohledem na růst a dospívání. Dlouhodobý vliv na kognitivní a behaviorální vývoj není znám.

Podávání kvetiapinu dětem a dospívajícím se schizofrenií, bipolární mánií 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/sebevražedné 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 významné remisi. Jelikož se zlepšení nemusí projevit během několika prvních nebo dalších týdnů léčby, mají být pacienti pečlivě sledováni až do té doby, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stádiích uzdravování zvýšit.

Kromě toho má lékař zvážit možné riziko sebevražedného chování po náhlém vysazení léčby kvetiapinem vzhledem ke známým rizikovým faktorům nemoci samé.

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 těžkými depresivními epizodami.

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo sebevražedných pokusů a musí být během léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií s antidepresivy prováděných na dospělých trpících psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy.

Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, mají být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) mají být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s těžkou depresivní epizodou v rámci bipolární poruchy léčených kvetiapinem bylo u mladých dospělých pacientů (mladších než 25 let) pozorováno zvýšené riziko příhod spojených se sebevraždou ve srovnání s placebem (3,0 % vs.

0 %). Populační retrospektivní studie s kvetiapiinem při léčbě pacientů s těžkou depresivní poruchou prokázala zvýšené riziko sebepoškození a sebevraždy během užívání kvetiapiinu s jinými antidepresivy u pacientů bez anamnézy sebepoškození ve věku od 25 do 64 let.

Metabolické riziko

Vzhledem k pozorovaným rizikům zhoršování metabolického profilu zahrnujících změny tělesné hmotnosti, glykémii (viz hyperglykemie) a lipidy 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 depresivní epizodou v rámci bipolární poruchy, kterým byl podáván kvetiapin, byl výskyt EPS vyšší ve srovnání s placebem (viz body 4.8 a 5.1).

Podávání kvetiapiinu je spojeno s vývojem akatizie, která je charakterizována subjektivně nepříjemným nebo úzkostným neklidem a potřebou stále se pohybovat, což postiženému znemožňuje sedět nebo stát v klidu. Nejčastěji se tyto symptomy objevují v několika prvních týdnech léčby. Zvyšování dávky u pacientů s těmito symptomy může být škodlivé.

Tardivní dyskineze

Pokud se objeví známky a příznaky tardivní dyskineze, je třeba snížit dávku kvetiapiinu nebo přerušit léčbu. Příznaky tardivní dyskineze se mohou zhoršit nebo dokonce objevit až po přerušení léčby (viz bod 4.8).

Somnolence a závrat'

Léčba kvetiapiinem byla spojena se somnolencí a podobnými příznaky, jako je sedace (viz bod 4.8). V klinických studiích u pacientů s bipolární depresí byly tyto příznaky pozorovány první 3 dny léčby a byly většinou mírné až střední intenzity. Pacienti s bipolární depresí s významnými projevy somnolence vyžadují častější kontakt alespoň po dobu 2 týdnů od nástupu somnolence, nebo až do zlepšení projevů a lze uvažovat i o ukončení léčby.

Ortostatická hypotenze

Léčba kvetiapiinem je spojena s ortostatickou hypotenzí a související závratí (viz bod 4.8). Podobně jako somnolence se tyto příznaky objevují při úvodní titraci dávky. Mohou zvýšit frekvenci náhodného poranění (pádu), zvláště u starších lidí. Proto má být pacientům doporučeno, aby byli zvýšeně opatrní, dokud se neseznámí 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 objeví ortostatická hypotenze, je třeba snížit dávku nebo titrovat dávku pomaleji, zvláště u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním.

Syndrom spánkové apnoe

U pacientů užívajících kvetiapin byl hlášen syndrom spánkové apnoe. Kvetiapin má být používán s opatrností u pacientů, kteří souběžně užívají látky tlumící centrální nervový systém a kteří mají spánkovou apnoe v anamnéze nebo je u nich riziko jejího rozvoje, např. u pacientů s nadváhou/obezitou nebo u mužů.

Epileptické paroxysmy

V kontrolovaných klinických studiích nebyl zjištěn rozdíl v incidenci záchvatů mezi pacienty léčenými kvetiapiinem nebo placebem. Nejsou dostupné údaje o výskytu křečí u pacientů s anamnézou křečí. 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 léčby kvetiapiinem (viz bod 4.8). Klinická manifestace zahrnuje hypertermii, alteraci psychiky, svalovou

rigiditu, nestabilitu autonomního nervového systému a zvýšení hodnot kreatinfosfokinázy. V tomto případě je třeba léčbu kvetiapiinem přerušit a zahájit odpovídající léčbu.

Serotoninový syndrom

Současné podávání přípravku Kventiax 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

V klinických studiích s kvetiapiinem byl hlášen výskyt těžké neutropenie (počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$). Většina případů těžké neutropenie se objevila v průběhu několika prvních měsíců léčby kvetiapiinem. Souvislost s dávkou nebyla potvrzena. V průběhu poregistračního období byly některé případy fatální. Možnými rizikovými faktory pro vznik neutropenie jsou: již existující nízký počet bílých krvinek a poléková neutropenie v anamnéze. V některých případech se však objevila i u pacientů bez existujících rizikových faktorů. Léčbu kvetiapiinem je třeba přerušit u pacientů s počtem neutrofilů $< 1,0 \times 10^9/l$. U 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 Kventiax 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 bílých krvinek a určit absolutní počet neutrofilů, zvláště pokud neexistují jiné predisponující okolnosti.

Anticholinergní (muskarinové) účinky

Norkvetiapiin, aktivní metabolit kvetiapiinu, má střední až vysokou afinitu k několika podtypům muskarinových receptorů. To přispívá k výskytu nežádoucích reakcí odrážejících anticholinergní účinky, pokud je kvetiapiin používán v terapeutických dávkách, podáván souběžně s jinými léčivými přípravky, které mají anticholinergní účinky, a v případě předávkování. Kvetiapiin je třeba užívat s opatrností u pacientů, kteří užívají léčivé přípravky s anticholinergními (muskarinovými) účinky. Kvetiapiin je třeba užívat s opatrností u pacientů s diagnózou či anamnézou retence moči, klinicky významné hypertrofie prostaty, obstrukce střeva nebo podobných stavů, zvýšeného nitroočního tlaku nebo glaukomu uzavřeného úhlu (viz body 4.5, 4.8, 5.1 a 4.9).

Interakce

Viz též bod 4.5.

Souběžné užívání kvetiapiinu a silných induktorů jaterních enzymů, jako je karbamazepin nebo fenytoin, může významně snížit plazmatické koncentrace kvetiapiinu, což může ovlivnit účinnost léčby kvetiapiinem. O zahájení léčby kvetiapiinem u pacientů, kteří užívají induktory jaterních enzymů, lze uvažovat pouze tehdy, pokud je lékař přesvědčen, že prospěch z léčby kvetiapiinem převáží nad riziky, která vyplývají z přerušení léčby induktory jaterních enzymů. Je důležité, aby jakákoliv změna léčby induktory byla vždy postupná a pokud je třeba, je možné je nahradit léčivy bez indukčního potenciálu (např. natrium-valproát).

Tělesná hmotnost

U pacientů, kteří byli léčeni kvetiapiinem, bylo hlášeno zvýšení tělesné hmotnosti. Tělesnou hmotnost je třeba sledovat a korigovat v souladu s používanými postupy klinické antipsychotické praxe (viz body 4.8 a 5.1).

Hyperglykemie

Během léčby kvetiapiinem byla vzácně hlášena hyperglykemie a/nebo vývoj nebo exacerbace diabetu občas doprovázené ketoacidózou nebo kómátem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.8). V některých případech byl hlášen předcházející nárůst tělesné hmotnosti, což může být predisponující faktor. Doporučuje se vhodné klinické monitorování v souladu s používanými postupy antipsychotické léčby. U pacientů léčených antipsychotiky, včetně kvetiapinu, je třeba sledovat projevy a příznaky hyperglykemie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost). Pacienty s diabetem mellitem nebo rizikovými faktory pro diabetes mellitus je třeba pravidelně kontrolovat s ohledem na zhoršení kontroly glykemie. Je třeba pravidelně kontrolovat tělesnou hmotnost.

Lipidy

V klinických studiích s kvetiapiinem bylo pozorováno zvýšení hladin triacylglycerolů, LDL a celkového cholesterolu a snížení HDL cholesterolu (viz bod 4.8). Změny hladin lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Prodloužení intervalu QT

V klinickém hodnocení a při použití v souladu se Souhrnem údajů o přípravku nedocházelo k trvalému prodloužení absolutní hodnoty intervalu QT. Po uvedení přípravku na trh 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 potřebná opatrnost při předepisování kvetiapinu pacientům s kardiovaskulárním onemocněním nebo s rodinnou anamnézou prodloužení intervalu QT. Stejná opatrnost je potřebná při předepisování kvetiapinu s léčivými, která prodlužují QT interval, nebo s neuroleptiky, zvláště u starších lidí, u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého intervalu QT, městnavým srdečním selháním, hypertrofií myokardu, hypokalemií nebo 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.

Závažné kožní nežádoucí reakce

Při léčbě kvetiapiinem byly velmi vzácně hlášeny případy závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), erythema multiforme (EM) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální.

SCAR se obvykle projevuje jedním nebo více z následujících příznaků: rozsáhlá kožní vyrážka, která může být svědivá nebo doprovázena puchýřky, exfoliativní dermatitida, horečka, lymfadenopatie a možná eozinofilie, nebo neutrofilie. Většina těchto reakcí se objevila do 4 týdnů po zahájení léčby kvetiapiinem, některé reakce DRESS se objevily do 6 týdnů po zahájení léčby kvetiapiinem. Pokud se objeví příznaky, které svědčí o těchto závažných kožních nežádoucích reakcích, je třeba okamžitě ukončit léčbu kvetiapiinem a zvážit alternativní možnosti léčby.

Vysazení léčby

Při náhlém ukončení léčby kvetiapiinem byla pozorována nespavost, nauzea, bolest hlavy, průjem, zvracení, závrať a podrážděnost. Doporučuje se postupné vysazování 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. V randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s demencí bylo pozorováno přibližně 3násobně zvýšené riziko cerebrovaskulárních nežádoucích účinků u některých atypických antipsychotik. Mechanismus tohoto zvýšeného rizika není znám. Zvýšené riziko nelze vyloučit u jiných antipsychotik a jiných populací pacientů. Kvetiapiin je třeba používat opatrně u pacientů s rizikovými faktory pro cévní mozkovou příhodu.

Metaanalýzou u atypických antipsychotik bylo zjištěno, že starší pacienti s psychózou související s demencí mají zvýšené riziko úmrtí ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Ve dvou 10týdenních placebem kontrolovaných klinických studiích s kvetiapiinem a se stejnou populací pacientů (n = 710; průměrný věk: 83 let; rozmezí: 56–99 let) byla incidence mortality ve skupině léčené kvetiapiinem 5,5 % oproti 3,2 % ve skupině s placebem. Pacienti v těchto studiích umírali z různých důvodů obvyklých v této populaci.

Starší pacienti s Parkinsonovou chorobou (PD)/parkinsonismem

Populační retrospektivní studie s kvetiapiinem při léčbě pacientů s depresivní poruchou (MDD) prokázala zvýšené riziko úmrtí během užívání kvetiapiinu u pacientů starších 65 let věku. Tato souvislost se neprokázala, když byli pacienti s Parkinsonovou chorobou (PD) vyloučeni z analýzy. Při předepisování kvetiapiinu starším pacientům s Parkinsonovou chorobou (PD) je nutná opatrnost.

Dysfagie

Dysfagie (viz bod 4.8) byla hlášena v souvislosti s kvetiapiinem. U pacientů s rizikem aspirační pneumonie je třeba podávat kvetiapiin 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, má být před i během léčby kvetiapiinem tyto rizikové faktory rozpoznány a následně má být uplatněna preventivní opatření.

Pankreatitida

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

Další informace

Existují pouze omezené údaje o souběžném použití kvetiapiinu a divalproexu nebo lithia v průběhu akutních středně těžkých až těžkých manických epizod. Kombinační léčba však byla dobře tolerována (viz body 4.8 a 5.1). Údaje ukazují na aditivní účinek 3. týden léčby.

Nesprávné použití a zneužití

Byly hlášeny případy nesprávného použití a zneužití. Opatrnost je nutná v případech, kdy je kvetiapiin předepisován pacientům s alkoholismem nebo zneužíváním léků v anamnéze.

Laktosa

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy 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“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k primárnímu účinku kvetiapinu na centrální nervový systém je třeba věnovat zvýšenou pozornost podávání kvetiapinu v kombinaci s jinými centrálně působícími léčivými přípravky 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, kterým jsou podávány další léčivé přípravky s anticholinergními (muskarinovými) účinky (viz bod 4.4).

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 je enzym, který je primárně zodpovědný za metabolismus kvetiapinu. V interakční studii se zdravými dobrovolníky vedlo souběžné podávání kvetiapinu (dávka 25 mg) a ketokonazolu (inhibitor CYP3A4) k 5 až 8násobnému zvýšení AUC pro kvetiapin. Na podkladě tohoto zjištění je souběžné podávání kvetiapinu a inhibitorů CYP3A4 kontraindikováno. Rovněž se nedoporučuje užívat kvetiapin spolu s grapefruitovou šťávou.

V klinické farmakokinetické studii s opakovanými dávkami kvetiapinu, před a v průběhu léčby karbamazepinem (známý induktor jaterních enzymů) vedlo souběžné podávání k významnému zvýšení clearance kvetiapinu. Zvýšená clearance snížila systémovou dostupnost kvetiapinu (měřenou jako plocha pod křivkou – AUC) průměrně až na 13 % ve srovnání s kvetiapinem samotným. U některých pacientů bylo snížení ještě větší. V důsledku této interakce může dojít ke snížení plazmatických koncentrací kvetiapinu a snížení účinnosti léčby kvetiapinem. Souběžné podávání kvetiapinu a fenytoinu (další induktor mikrosomálních jaterních enzymů) vedlo ke zvýšení clearance kvetiapinu o asi 450 %. O zahájení léčby kvetiapinem u pacientů, kteří užívají induktory jaterních enzymů, lze uvažovat pouze tehdy, pokud je lékař přesvědčen, že prospěch z léčby kvetiapinem převáží nad riziky, která vyplývají z přerušení léčby induktory jaterních enzymů. Vysazování léčby induktory jaterních enzymů musí být vždy postupné, a pokud je třeba, je možné je nahradit léčivy bez indukčního potenciálu (např. natrium-valproát) (viz bod 4.4).

Farmakokinetika kvetiapinu nebyla významně ovlivněna při souběžném podávání antidepresiv imipraminu (známý inhibitor CYP2D6) nebo fluoxetinu (známý inhibitor CYP3A4 a CYP2D6).

Farmakokinetika kvetiapinu nebyla významně ovlivněna při souběžném podávání antipsychotik risperidonu nebo haloperidolu. Souběžné podávání kvetiapinu a thioridazinu vedlo ke zvýšení clearance kvetiapinu o asi 70 %.

Farmakokinetika kvetiapinu se nemění při souběžném podávání cimetidinu.

Farmakokinetika lithia se nemění při souběžném podávání kvetiapinu.

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 souběžném 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 obě léčiva, odhalila, že se zvýšil výskyt leukopenie a neutropenie ve skupině s kombinací léčby ve srovnání s léčbou v monoterapii.

Interakční studie s běžně používanými kardiovaskulárními léčivy nebyly provedeny.

Opatrnosti je třeba v případech, kdy se kvetiapin podává souběžně s léčivy, která mění elektrolytovou rovnováhu 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 imunoesejí 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 mají být novorozenci 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 přípravkem Kventiax s ohledem na prospěch kojení pro dítě a prospěch z léčby pro ženu.

Fertilita

Vliv kvetiapinu na plodnost u člověka nebyl hodnocen. U laboratorních potkanů byly zaznamenány vyšší hladiny prolaktinu, ačkoliv tato pozorování nejsou přímo převoditelná na situaci u lidí (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 ani neobsluhovali stroje, dokud nebude známa jejich individuální vnímavost.

4.8 Nežádoucí účinky

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

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

Nežádoucí účinky spojené s léčbou kvetiapinem jsou uvedeny níže (Tabulka 1) ve formátu, který doporučil „Council for International Organisations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group, 1995)“.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky ve spojení s léčbou kvetiapinem

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

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
Velmi časté:	snížený hemoglobin ²²
Časté:	leukopenie ^{1,28} , snížený počet neutrofilů, zvýšení eosinofilů ²⁷
Méně časté:	trombocytopenie, anémie, snížení počtu krevních destiček ¹³ , neutropenie ¹
Vzácné:	agranulocytóza ²⁶
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Méně časté:	hypersenzitivita (včetně alergických kožních reakcí)
Velmi vzácné:	anafylaktická reakce ⁵
<i>Endokrinní poruchy</i>	
Časté:	hyperprolaktinémie ¹⁵ , snížení celkového T ₄ ²⁴ , snížený volný T ₄ ²⁴ , snížení celkového T ₃ ²⁴ , zvýšení TSH ²⁴
Méně časté:	snížení volného T ₃ ²⁴ , hypothyreoidismus ²¹
Velmi vzácné:	nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
Velmi časté:	vzestup sérových triacylglycerolů ^{10,30} , vzestup celkového cholesterolu (zvláště LDL cholesterolu) ^{11,30} , snížení HDL cholesterolu ^{17,30} , zvýšení tělesné hmotnosti ^{8,30}
Časté:	zvýšená chuť k jídlu, zvýšená hladina glukosy až na úroveň hyperglykemických hladin ^{6,30}
Méně časté:	hyponatremie ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1,5} , exacerbace již existujícího diabetu
Vzácné:	metabolický syndrom ²⁹
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
Časté:	abnormální sny a noční můry, sebevražedné idealizace a sebevražedné chování ²⁰
Vzácné:	somnambulismus a podobné reakce jako je mluvení ze spaní a noční jedliectví
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Velmi časté:	závrat ^{4,16} , bolest hlavy, somnolence ^{2,16} , extrapyramidové symptomy ^{1,21}
Časté:	dysartrie
Méně časté:	záchvaty křečí ¹ , syndrom neklidných nohou, tardivní dyskineze ^{1,5} , synkopa ^{4,16} , stav zmatenosti
<i>Srdeční poruchy</i>	
Časté:	tachykardie ⁴ , palpitace ²³
Méně časté:	prodloužení intervalu QT ^{1,12,18} , bradykardie ³²
Není známo:	kardiomyopatie, myokarditida
<i>Poruchy oka</i>	
Časté:	rozmazané vidění
<i>Cévní poruchy</i>	
Časté:	ortostatická hypotenze ^{4,16}
Vzácné:	žilní tromboembolismus ¹
Není známo:	cévní mozková příhoda ³³
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
Časté:	dušnost ²³

Méně časté:	rinitida
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Velmi časté:	sucho v ústech
Časté:	dyspepsie, zácpa, zvracení ²⁵
Méně časté:	dysfagie ⁷
Vzácné:	pankreatitida ¹ , intestinální obstrukce/ileus
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
Časté:	zvýšení sérové alaninaminotransferázy (ALT) ³ , zvýšení gamaglutamyltransferázy ³
Méně časté:	zvýšení sérové aspartátaminotransferázy (AST) ³
Vzácné:	žloutenka ⁵ , hepatitida
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	
Velmi vzácné:	angioedém ⁵ , Stevensův-Johnsonův syndrom ⁵
Není známo:	toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), poléková vyrážka s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS), kožní vaskulitida
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
Velmi vzácné:	rabdomyolýza
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
Méně časté:	retence moči
<i>Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím</i>	
Není známo:	syndrom z vysazení u novorozenců ³¹
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	
Není známo:	sexuální dysfunkce
Vzácné:	priapismus, galaktorea, zvětšení prsů, poruchy menstruace
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Velmi časté:	symptomy z vysazení (přerušení) léčby ^{1,9}
Časté:	mírná astenie, periferní edémy, podrážděnost, pyrexie
Vzácné:	neuroleptický maligní syndrom ¹ , hypotermie
<i>Vyšetření</i>	
Vzácné:	zvýšení 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 aminotransferáz (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 adrenergických receptorů, vyvolat ortostatickou hypotenzi se závratí, tachykardií, a u některých pacientů se synkopou, zejména při úvodní titraci dávky (viz bod 4.4).

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

6. Hladina glukosy 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 ≥ 7 % ve srovnání s výchozí tělesnou hmotností. Vyskytuje se zejména v prvních týdnech léčby.

9. Následující příznaky z vysazení léku byly nejčastěji pozorovány v krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích v monoterapii, které hodnotily příznaky z vysazení: nespavost, nauzea, bolest hlavy, průjem, zvracení, závrať a podrážděnost. Incidence těchto nežádoucích účinků významně poklesla po 1 týdnu po vysazení léku.
10. Triacylglyceroly ≥ 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 nežádoucích příhod z klinických studií nebyl zjištěn vztah mezi zvýšenými hladinami sérové kreatinfosfokinázy a neuroleptickým maligním syndromem.
15. Hladiny prolaktinu (pacienti > 18 let): > 20 μ g/l ($> 869,56$ pmol/l) u mužů; > 30 μ g/l ($> 1304,34$ pmol/l) u žen, naměřené kdykoliv.
16. Může vést 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 kvetiapiem je průměrná změna a výskyt pacientů s posunem na klinicky významnou úroveň podobná u kvetiapiu a placeba.
19. Posun z > 132 mmol/l na ≤ 132 mmol/l naměřený alespoň jednou.
20. Případy sebevražedných idealizací a sebevražedného chování byly hlášeny v průběhu léčby kvetiapiem 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 a < 12 g/100 ml (7,45 mmol/l) u žen alespoň při jednom vyšetření bylo nalezeno u 11 % pacientů užívajících kvetiapiem ve všech 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 MJ/l naměřené kdykoliv.
25. Na podkladě zvýšené frekvence zvracení u starších pacientů (≥ 65 let).
26. Posun neutrofilů z počáteční hodnoty $\geq 1,5 \times 10^9/l$ na $< 0,5 \times 10^9/l$ naměřené kdykoliv v průběhu léčby u pacientů s těžkou neutropenií ($< 0,5 \times 10^9/l$) a infekcí v průběhu všech klinických studií s kvetiapiem (viz bod 4.4).
27. Na základě posunu z normálních hodnot na hodnoty potenciálně klinicky závažné naměřené kdykoliv po období stabilizace ve všech klinických studiích. Posun u eosinofilů je definován jako $> 1 \times 10^9$ buněk/l naměřený kdykoliv.
28. Na základě posunu z normálních hodnot na potenciálně klinicky závažné hodnoty naměřené kdykoliv v období po stabilizaci v průběhu všech klinických studií. Posun hodnot leukocytů je definován jako $< 3 \times 10^9$ buněk/l naměřený kdykoliv.
29. Na základě hlášení nežádoucí příhody metabolický syndrom ze všech klinických studií s kvetiapiem.
30. V klinických studiích bylo u některých pacientů pozorováno zhoršení více než jednoho metabolického parametru tělesná hmotnost, glukosa 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 kvetiapiem.
33. Na základě jedné retrospektivní nerandomizované epidemiologické studie.

Při podávání neuroleptik byly hlášeny případy prodloužení intervalu QT, komorových arytmí, náhlého nevysvětleného úmrtí, srdeční zástavy a torsades de pointes a jsou považovány za skupinový efekt.

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 v souvislosti s léčbou kvetiapihem, které se vyskytují s vyšší frekvencí než u dospělých nebo nebyly u dospělých pozorovány

Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

<i>Endokrinní poruchy</i>	
Velmi časté:	zvýšení hladin prolaktinu ¹
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
Velmi časté:	zvýšená chuť k jídlu
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Velmi časté:	extrapyramidové symptomy ^{3, 4}
Časté:	synkopa
<i>Cévní poruchy</i>	
Velmi časté:	zvýšený krevní tlak ²
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
Časté:	rinitida
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Velmi časté:	zvracení
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Časté:	podrážděnost ³

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

2. Na základě posunů nad klinicky významné koncentrace (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 odpovídá frekvenci u dospělých, ale může být spojena s jinými klinickými důsledky u dětí a dospívajících 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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky, případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky

Hlášené příznaky předávkování odpovídají vystupňovanému známému farmakologickému účinku léčivé látky, tj. ospalost a útlum, tachykardie, hypotenze a anticholinergní účinky.

Předávkování může vyvolat prodloužení intervalu QT, křeče, status epilepticus, rabdomyolýzu, respirační depresi, retenci moči, zmatenost, delirium a/nebo agitovanost, kóma a úmrtí. Riziko účinků předávkování může být vyšší u pacientů s těžkým kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze (viz bod 4.4, Ortostatická hypotenze).

Léčba předávkování

Neexistuje žádné specifické antidotum pro kvetiapin. V případě těžké intoxikace je třeba zvážit možnost souběžné intoxikace několika látkami a doporučuje se léčba na jednotce intenzivní péče, včetně zajištění průchodnosti dýchacích cest, zabezpečení dostatečné ventilace a přísunu kyslíku, a dále sledování a podpora kardiovaskulárního systému.

Podle literárních zdrojů mohou být agitovaní pacienti v deliriu a s jasným cholinergním 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, jakékoliv srdeční blokády nebo rozšíření komplexu QRS.

Vzhledem k tomu, že nebyla zkoumána prevence absorpce při předávkování, lze při značném předávkování indikovat výplach žaludku, pokud možno do jedné hodiny po předávkování a lze uvažovat o podání aktivního uhlí.

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antipsychotika, neuroleptika; Diazepiny, oxazepiny, thiazepiny a oxepiny,

ATC kód: N05AH04.

Mechanismus účinku:

Kvetiapin je atypické antipsychotikum. Kvetiapin a norkvetiapin, aktivní metabolit kvetiapinu v lidské plazmě, interagují s celou řadou receptorů pro neurotransmitery. Kvetiapin a norkvetiapin antagonizují serotoninové (5HT₂) a dopaminové D₁ a D₂ receptory. Na podkladě této kombinace receptorového antagonismu s vyšší selektivitou pro 5HT₂ oproti D₂ jsou vysvětlovány klinické antipsychotické vlastnosti kvetiapinu a nízká pravděpodobnost výskytu extrapyramidových nežádoucích účinků (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. Kvetiapin nemá žádnou nebo má jen nízkou afinitu k muskarinovým receptorům, zatímco norkvetiapin má střední až vysokou afinitu k několika muskarinovým receptorům, což může vysvětlovat anticholinergní (muskarinové) účinky. Inhibice NET („norepinephrine transporter“) norkvetiapinem a jeho částečný agonismus na 5HT_{1A} receptorech může přispívat k terapeutické účinnosti kvetiapinu jako antidepresiva.

Farmakodynamické účinky:

Kvetiapin prokázal účinek ve zkouškách, které se používají k testování antipsychotického účinku, jako je podmíněná vyhýbací odpověď. Kvetiapin potlačuje též účinky dopaminových agonistů, což bylo prokázáno na základě behaviorálních hodnocení nebo elektrofyziologických měření. Kvetiapin zvyšuje koncentraci metabolitů dopaminu, což je neurochemický ukazatel blokády D₂ receptorů.

V předklinických testech zaměřených na 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 katalepsii. Kvetiapin má při dlouhodobém podávání selektivní účinek na

limbický systém tím, že vyvolává depolarizační blokádu mesolimbických, ale nikoliv nigrostriálních dopaminových neuronů. Po 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 souběžného užívání anticholinergik ve skupině léčené kvetiapinem a skupinou na placebo. Placebem kontrolovaná studie hodnotící léčbu fixní dávkou kvetiapinu v rozmezí 75 až 750 mg/den neprokázala nárůst EPS nebo potřebu souběžného užívání anticholinergik. Dlouhodobá účinnost kvetiapinu s okamžitým uvolňováním v prevenci relapsů schizofrenie nebyla verifikována v zaslepených klinických studiích. V otevřených klinických studiích u pacientů se schizofrenií byl kvetiapin účinný v udržení klinického zlepšení při pokračující léčbě u pacientů, kteří na počátku reagovali na léčbu, což naznačuje dlouhodobou účinnost.

Bipolární porucha

Ve čtyřech placebem kontrolovaných klinických studiích byl kvetiapin podáván k léčbě středně těžké až těžké manické epizody v dávkách až 800 mg/den. Ve dvou z těchto studií byl kvetiapin podáván monoterapií a ve dvou v kombinaci s lithiem nebo divalproexem. Nebyly zjištěny rozdíly v incidenci EPS či nutnosti souběžně podávat anticholinergika ve skupině na kvetiapinu 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. Neexistují údaje z dlouhodobých klinických studií, které by prokazovaly účinnost kvetiapinu v prevenci dalších manických nebo depresivních epizod. Údaje o kvetiapinu v kombinaci s divalproexem nebo 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 % respondérů byla dávka v rozmezí 400–800 mg/den.

Ve 4 klinických studiích o délce 8 týdnů, které zahrnovaly pacienty se středně těžkou až těžkou depresivní epizodou (bipolární porucha I a II) byl kvetiapin s okamžitým uvolňováním v dávkách 300 a 600 mg/den významně účinnější než placebo v parametrech: průměrné zlepšení skóre MADRS a v odpovědi definované jako alespoň 50% zlepšení celkového skóre MADRS oproti výchozí hodnotě. Nebyl pozorován rozdíl ve velikosti účinku kvetiapinu s okamžitým uvolňováním v dávce 600 mg/den oproti dávce 300 mg/den.

V klinických studiích, které byly pokračováním dvou předešlých studií u pacientů s depresivní epizodou, kteří reagovali na podávání kvetiapinu s okamžitým uvolňováním v dávce 300 mg nebo 600 mg, byla prokázána dlouhodobá 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 jakékoli příhody nálady (manické, smíšené nebo depresivní). Kvetiapin byl podáván dvakrát denně v dávce 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 bodu a rozdíl v % respondérů (odpověď definována jako 50% zlepšení v porovnání s výchozími hodnotami YMRS) činil 11 % (79 % ve skupině s přidáním lithiem vs. 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 jakékoli 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 studie prokázaly, že kvetiapin je účinný při léčbě schizofrenie a mánie při 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 studiích u schizofrenie a bipolární mánie byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů podobný jako u placeba (schizofrenie: 7,8 % pro kvetiapin a 8,0 % pro placebo; bipolární mánie: 11,2 % pro kvetiapin a 11,4 % pro placebo). Vyšší frekvence extrapyramidových symptomů byla pozorována u pacientů léčených kvetiapinem ve srovnání s těmi, kterým bylo podáváno placebo v krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u MDD (depresivní porucha, klinická/unipolární deprese) a bipolární deprese. V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u bipolární deprese byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 8,9 % pro kvetiapin ve srovnání s 3,8 % pro placebo. V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u depresivní poruchy v monoterapii byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 5,4 % pro kvetiapin s prodlouženým uvolňováním a 3,2 % pro placebo. V krátkodobé placebem kontrolované klinické studii v monoterapii u starších pacientů s depresivní poruchou byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 9,0 % pro kvetiapin s prodlouženým uvolňováním a 2,3 % pro placebo. Jak u bipolární deprese, tak u MDD nepřekročil výskyt jednotlivých nežádoucích příhod (např. akatizie, extrapyramidová porucha, třes, dyskineze, dystonie, neklid, mimovolní svalové kontrakce, psychomotorická hyperaktivita a svalová ztuhlost) 4 % v kterékoliv léčebné skupině.

V krátkodobých placebem kontrolovaných studiích s fixními dávkami (50 mg/den až 800 mg/den) (délka trvání od 3 do 8 týdnů) byl průměrný nárůst tělesné hmotnosti pacientů léčených kvetiapinem v rozmezí 0,8 kg u denní dávky 50 mg až 1,4 kg u denní dávky 600 mg denně (s menším nárůstem tělesné hmotnosti u 800 mg denně) ve srovnání s 0,2 kg pro placebo. Podíl pacientů léčených kvetiapinem, u kterých došlo k zvýšení tělesné hmotnosti o ≥ 7 %, byl v rozmezí 5,3 % u denní dávky 50 mg až 15,5 % u denní dávky 400 mg (s nižším přírůstkem pro denní dávky 600 mg a 800 mg) ve srovnání s 3,7 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

V 6týdenní randomizované studii s lithiem v kombinaci s kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním vs. placebo v kombinaci s kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním u dospělých pacientů s akutní mánií se prokázalo, že kombinace kvetiapin s prodlouženým uvolňováním a lithium vede k častějším nežádoucím účinkům (63 % vs. 48 % u kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s placebem). Výsledky hodnocení bezpečnosti ukazují na vyšší výskyt extrapyramidových symptomů hlášený u 16,8 % pacientů ve skupině s přidaným lithiem a u 6,6 % pacientů ve skupině s přidaným placebem. Většinou šlo o třes hlášený u 15,6 % pacientů ve skupině s přidaným lithiem a 4,9 % pacientů ve skupině s přidaným placebem. Výskyt somnolence byl vyšší ve skupině s kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s lithiem (12,7 %) ve srovnání se skupinou s kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s placebem (5,5 %). Větší podíl pacientů (8,0 %) léčených ve skupině s přidaným lithiem dále zaznamenal nárůst tělesné hmotnosti (≥ 7 %) na konci léčby ve srovnání se skupinou s přidaným placebem (4,7 %).

Dlouhodobější klinické studie k prevenci relapsu (v rozmezí od 4 do 36 týdnů) zahrnovaly otevřenou fázi studie, v průběhu které byl pacientům podáván kvetiapin, následovanou randomizovanou fází, v průběhu které byli pacienti randomizováni do větve s kvetiapinem nebo placebem. U pacientů, kteří

byli randomizováni do větve s kvetiapiinem, byl průměrný nárůst tělesné hmotnosti v průběhu otevřené fáze 2,56 kg, resp. 3,22 kg 48. týden randomizované fáze, ve srovnání s tělesnou hmotností v otevřené fázi. U pacientů, kteří byli randomizováni do větve s placebem, byl průměrný nárůst tělesné hmotnosti v průběhu otevřené fáze 2,39 kg, resp. 0,89 kg 48. týden randomizované fáze, ve srovnání s tělesnou hmotností v otevřené fázi.

V placebem kontrolovaných klinických studiích u starších pacientů s psychózou podmíněnou demencí nebyl výskyt cerebrovaskulárních nežádoucích příhod na 100 pacientoroků vyšší u pacientů léčených kvetiapiinem ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo.

Ve všech krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích v monoterapii u pacientů s výchozí hodnotou počtu neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$ byl výskyt alespoň jednoho měření $< 1,5 \times 10^9/l$ u 1,9 % u pacientů léčených kvetiapiinem a u 1,5 % u pacientů na placebo. Výskyt měření $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ byl stejný u pacientů léčených kvetiapiinem jako u pacientů, kterým bylo podáváno placebo (0,2 %). V placebem kontrolovaných otevřených klinických studiích s aktivním komparátorem u pacientů s výchozí hodnotou počtu neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$ byl výskyt alespoň jednoho měření $< 1,5 \times 10^9/l$ u 2,9 % a výskyt měření $< 0,5 \times 10^9/l$ byl u 0,21 % u pacientů léčených kvetiapiinem.

Léčba kvetiapiinem je spojena se snížením hladin hormonů štítné žlázy závislým na podávané dávce. Výskyt posunu hladiny TSH byl u kvetiapiinu 3,2 % a u placeba 2,7 %. Výskyt reciprokého klinicky významného posunu hladin T_3 nebo T_4 a TSH v těchto klinických studiích byl vzácný a pozorované změny hladin hormonů štítné žlázy nebyly spojeny s klinickou symptomatologií hypothyreoidismu.

Snížení hladin celkového a volného T_4 bylo maximální v průběhu prvních 6 týdnů léčby kvetiapiinem, bez dalšího snižování v průběhu dlouhodobé léčby. Přibližně ve 2/3 všech případů vedlo přerušení léčby kvetiapiinem ke zrušení vlivu na celkový a volný T_4 bez ohledu na délku léčby.

Katarakta/zákal oční čočky

V klinických studiích hodnotících kataraktogenní potenciál kvetiapiinu (200–800 mg/den) vs. risperidon (2–8 mg/den) u pacientů se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou, nebyl podíl pacientů se zvýšeným stupněm zákalu oční čočky vyšší u kvetiapiinu (4 %) srovnání s risperidonem (10 %) u pacientů, kteří byli vystaveni léčbě alespoň 21 měsíců.

Pediatrická populace

Klinická účinnost

Účinnost a bezpečnost kvetiapiinu byla studována ve 3týdenní placebem kontrolované studii při léčbě mánie (n = 284 pacientů z USA ve věku 10 až 17 let). Asi 45 % populace pacientů mělo další diagnózu ADHD. Dále byla provedena 6týdenní placebem kontrolovaná studie u pacientů se schizofrenií (n = 222, věk 13 až 17 let). Z obou studií byli vyřazeni pacienti, kteří neodpovídali na kvetiapiin. Léčba kvetiapiinem byla zahájena dávkou 50 mg/den, druhý den zvýšena na 100 mg/den a dále byla dávka titrována na cílovou dávku (mánie 400–600 mg/den; schizofrenie 400–800 mg/den) vzestupně po 100 mg/den a podávána ve dvou nebo třech rozdělených denních dávkách.

Ve studii s mánií byl rozdíl průměrné změny zjištěný metodou nejmenších čtverců od bazální hodnoty v celkovém skóre YMRS (aktivní léčba minus placebo) -5,21 pro kvetiapiin 400 mg/den a -6,56 pro kvetiapiin 600 mg/den. Podíl pacientů odpovídajících na léčbu (zlepšení YMRS ≥ 50 %) byl 64 % pro kvetiapiin 400 mg/den, 58 % pro 600 mg/den a 37 % pro placebo.

Ve studii se schizofrenií byl rozdíl průměrné změny zjištěný metodou nejmenších čtverců od bazální hodnoty v celkovém skóre PANSS (aktivní léčba minus placebo) -8,16 pro kvetiapiin 400 mg/den a -9,29 pro kvetiapiin 800 mg/den. Ani režim s nízkou dávkou (400 mg/den), ani vysokou dávkou kvetiapiinu (800 mg/den) kvetiapiinu nebyl superiorní k placebu s ohledem na podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi definované jako pokles o ≥ 30 % oproti bazální hodnotě v celkovém skóre PANSS. Vyšší dávky měly za následek číselně nižší podíl odpovídajících na léčbu jak u mánie, tak u schizofrenie. Ve třetí krátkodobé placebem kontrolované klinické studii nebyl u dětí a dospívajících (10–17 let) s bipolární depresí prokázán účinek kvetiapiinu s prodlouženým uvolňováním v monoterapii.

Nejsou k dispozici data o udržovací léčbě či o prevenci rekurence v této věkové kategorii.

Klinická bezpečnost

V krátkodobých pediatrických klinických studiích s kvetiapiinem popsanych výše byla frekvence EPS 12,9 % pro kvetiapin a 5,3 % pro placebo ve studii u schizofrenie, 3,6 % pro kvetiapin a 1,1 % pro placebo ve studii u bipolární mánie a 1,1 % pro kvetiapin a 0 % pro placebo ve studii s bipolární depresí. Frekvence zvýšení tělesné hmotnosti o ≥ 7 % ve srovnání s výchozí tělesnou hmotností byla 17 % u aktivní léčby vs. 2,5 % ve skupině s placebem ve studiích se schizofrenií a bipolární mánií a 13,7 % u aktivní léčby vs. 6,8 % u placebo ve studii s bipolární depresí. Výskyt sebevražedných příhod pro aktivní vs. placebovou větev byl 1,4 % vs. 1,3 % ve studii se schizofrenií, 1,0 % vs. 0 % ve studii s bipolární mánií a 1,1 % vs. 0 % ve studii s bipolární depresí. Během následné prodloužené sledovací fáze u studie s bipolární depresí se vyskytly dva případy sebevražedných příhod u dvou pacientů, z toho jeden v té době užíval kvetiapin.

Dlouhodobá bezpečnost

26týdenní otevřená fáze akutních studií (n = 380 pacientů) s kvetiapiinem dávkovaným flexibilně v rozmezí 400-800 mg/den poskytly další bezpečnostní informace. U dětí a dospívajících byl hlášen vzestup krevního tlaku; zvýšená chuť k jídlu; extrapyramidové symptomy a zvýšení sérových hladin prolaktinu bylo hlášeno s vyšší frekvencí u dětí a dospívajících, než u dospělých (viz body 4.4 a 4.8). Po korekci na normální růst v průběhu delší doby, byl vzestup alespoň 0,5 standardní odchylky od bazální hodnoty „Body Mass Index“ (BMI) pokládán za klinicky významnou změnu; 18,3 % pacientů léčených kvetiapiinem 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. Farmakokinetika kvetiapinu a norkvetiapinu je lineární v celém schváleném dávkovém intervalu.

Distribuce

Kvetiapin se z asi 83 % váže na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

Kvetiapin je intenzivně metabolizován v játrech, po podání radioaktivně značeného kvetiapinu bylo v moči nebo stolici nalezeno méně než 5 % látky v nezměněné formě. *In vitro* bylo zjištěno, že CYP3A4 je primární enzym, který je odpovědný za metabolismus kvetiapinu zprostředkovaný cytochromem P450. Norkvetiapin je primárně tvořen a eliminován prostřednictvím CYP3A4.

Přibližně 73 % radioaktivity je vyloučeno do moči a 21 % do stolice.

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 souběžné podávání kvetiapinu a jiných léčiv vedlo ke klinicky významné lékové inhibici metabolismu jiného léčivého přípravku 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 v plazmě 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 osob se 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 osob se známou poruchou funkce jater (stabilizovaná alkoholická cirhóza). Vzhledem k tomu, že kvetiapin je metabolizován převážně v játrech, lze očekávat zvýšení plazmatických hladin léčiva u pacientů s poruchou funkce jater. U těchto pacientů je 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 udržovací 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. o 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 zjištěny následující odchylky v dávkách, které jsou klinicky relevantní. Tyto odchylky nebyly dosud potvrzeny v dlouhodobých klinických studiích.

U laboratorních 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, snížená koncentrace hemoglobinu a snížení počtu bílých a červených krvinek. U psů byla pozorována změna opacity oční čočky a katarakta (katarakta/zákal 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 lidí při maximální terapeutické dávce. Relevance těchto nálezů pro člověka není známa.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého

Mikrokrystalická celulóza

Povidon
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 4000
Žlutý oxid železitý (E 172) – pouze u tablet 25 mg a 100 mg
Červený oxid železitý (E 172) – pouze u tablet 25 mg

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

HDPE lahvička na tablety:

Doba použitelnosti po prvním otevření je 3 měsíce.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (PVC/Al): 6 (pouze tablety 25 mg), 10, 20, 30, 30×1, 50, 60, 90, 98, 100, 100×1, 120 (pouze tablety 300 mg), 180 (pouze tablety 300 mg) nebo 240 (pouze tablety 300 mg) tablet; v krabičce.
Polyethylenová (HDPE) plastová lahvička: 250 tablet (pouze 100 mg a 200 mg); v krabičce.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Kventiax 25 mg potahované tablety: 68/472/07-C
Kventiax 100 mg potahované tablety: 68/473/07-C
Kventiax 200 mg potahované tablety: 68/475/07-C
Kventiax 300 mg potahované tablety: 68/476/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 8. 2007
Datum posledního prodloužení registrace: 21. 12. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 4. 2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.gov.cz).