

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Quetiapine Polpharma 25 mg potahované tablety
Quetiapine Polpharma 100 mg potahované tablety
Quetiapine Polpharma 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje quetiapinum 25 mg, 100 mg nebo 200 mg (ve formě quetiapini fumaras)

Quetiapine Polpharma 25 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,315 mg monohydrátu laktosy.
Quetiapine Polpharma 100 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 1,26 mg monohydrátu laktosy.
Quetiapine Polpharma 200 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 2,52 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

25 mg: růžové, kulaté, bikonvexní, potahované tablety.
100 mg: žluté, kulaté, bikonvexní, potahované tablety.
200 mg: bílé, kulaté, bikonvexní, potahované tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Quetiapine Polpharma 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 recidivy manických nebo depresivních epizod u pacientů s bipolární poruchou, kteří dříve reagovali na léčbu kvetiapinem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Každá indikace má svůj vlastní dávkovací režim. Je nezbytné zajistit, aby pacient obdržel jasnou informaci o dávkování pro své onemocnění. Kvetiapin může být podáván s jídlem nebo bez něj.

Dospělí

Při léčbě schizofrenie:

Při léčbě schizofrenie má být přípravek Quetiapine Polpharma podáván 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 4. dne má být dávka titrována, až se dosáhne účinné dávky v rozsahu 300 - 450 mg denně. Dávku je možno u jednotlivých pacientů upravit podle jejich klinické odpovědi a snášenlivosti v rozmezí 150 - 750 mg denně.

Při léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod u bipolární poruchy

Při léčbě manických epizod provázejících bipolární poruchu se má přípravek Quetiapine Polpharma podávat 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). Dávky se mohou 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.

Při léčbě závažných depresivních epizod u bipolární poruchy

Quetiapine Polpharma má být podáván jednou denně před spaním. 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). Doporučená denní dávka je 300 mg. V klinických studiích nebyl pozorován žádný další přínos u skupiny s 600 mg ve srovnání se skupinou s 300 mg (viz bod 5.1). Jednotliví pacienti mohou mít prospěch z dávky 600 mg. Dávkování vyšší než 300 mg má být zahájeno lékařem se zkušenostmi s léčbou bipolární poruchy. Klinické studie ukázaly, že v případě obav ohledně snášenlivosti lze u jednotlivých pacientů zvažovat snížení dávky na minimum 200 mg.

Při prevenci recidivy u bipolární poruchy

Při prevenci recidivy manických, smíšených nebo depresivních epizod u bipolární poruchy mají pacienti, kteří reagovali na kvetiapin při akutní léčbě bipolární poruchy, pokračovat v léčbě se stejnou dávkou. Dávka může být upravena v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti jednotlivých pacientů v rozmezí 300 až 800 mg/den podávaných dvakrát denně. Je důležité, aby pro udržovací terapii byla použita nejnižší účinná dávka.

Starší pacienti

Při podávání přípravku Quetiapine Polpharma starším lidem je, stejně jako u ostatních antipsychotik, třeba zvýšené opatrnosti, zejména v období úvodního stanovení dávky. V závislosti na klinické odpovědi a individuální snášenlivosti pacienta může být potřebná pomalejší titrace dávky kvetiapinu a nižší denní terapeutická dávka než u mladších pacientů. Ve srovnání s mladšími pacienty je u starších pacientů průměrná plazmatická clearance kvetiapinu snížena o 30 % až 50 %.

U pacientů starších než 65 let trpících v rámci bipolární poruchy deprese se účinnost a bezpečnost neověřovala.

Děti a dospívající

U dětí a dospívajících ve věku do 18 let se užívání přípravku Quetiapine Polpharma nedoporučuje, neboť u této věkové skupiny není k dispozici dostatek relevantních informací. Dostupná data z placebem kontrolovaných klinických studií jsou uvedena v odstavcích 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky.

Porucha funkce jater

Kvetiapin se intenzivně metabolizuje v játrech, proto je třeba věnovat zvýšenou pozornost jeho podávání pacientům s poruchou funkce jater, zejména v počátečním období stanovení dávky. Pacienti s poruchou funkce jater by měli začínat na dávce 25 mg denně. Dávku lze zvyšovat o 25 mg až o 50 mg denně do dosažení účinné dávky, v závislosti na individuální klinické reakci a toleranci pacienta.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k tomu, že se kvetiapin používá v několika indikacích, musí se bezpečnostní profil zvažovat z hlediska diagnózy jednotlivých pacientů a podávané dávky.

Děti a dospívající (ve věku od 10 do 17 let)

Kvetiapin se nedoporučuje užívat u dětí a dospívajících ve věku do 18 let, neboť nejsou k dispozici relevantní informace, které by užívání u této věkové kategorie podpořily. V klinických studiích s kvetiapinem bylo zjištěno, že kromě známého bezpečnostního profilu stanoveného u dospělých (viz bod 4.8) se u dětí a dospívajících ve srovnání s dospělými objevily některé nežádoucí účinky ve vyšší frekvenci (zvýšená chuť k jídlu, zvýšené hladiny sérového prolaktinu, zvracení, rýma a synkopa), nebo mohou mít odlišný dopad u dětí a u dospívajících (extrapyramidové symptomy a podrážděnost), a objevil se i jeden další nežádoucí účinek, který ještě nebyl ve studiích u dospělých pozorován (zvýšení krevního tlaku). U dětí a dospívajících též byly zjištěny změny hodnot v testech na funkci štítné žlázy.

Vliv dlouhodobé léčby kvetiapinem na růst a zrání se navíc z hlediska bezpečnosti neověřoval déle než 26 týdnů. Dopad dlouhodobého užívání na kognitivní a behaviorální vývoj není znám.

V placebem kontrolovaných klinických studiích u dětí a dospívajících pacientů vedlo podávání kvetiapinu, kteří se léčili na schizofrenii a bipolární mánii, ke zvýšenému výskytu extrapyramidových symptomů (EPS) ve srovnání s podáváním placeba (viz bod 4.8).

Sebevraždy/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení

Deprese u bipolární poruchy je spojována se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškození a sebevražd (příhod spojených se sebevraždou). Toto riziko přetrvává až do doby, než dojde k významné remisi. Pacienti musí být pečlivě sledováni, dokud k takovéto remisi nedojde, protože ke zlepšení nemusí dojít v průběhu prvních či více týdnů léčby. Všeobecná klinická zkušenost je taková, že riziko sebevraždy se může v časných stadiích uzdravování zvýšit.

Kromě toho mají lékaři posuzovat potenciální riziko sebevražedných příhod po náhlém ukončení léčby kvetiapinem, a to kvůli známým rizikovým faktorům léčeného onemocnění. Také jiné psychiatrické stavy, u nichž se kvetiapin předepisuje, mohou být spojeny se zvýšeným nebezpečím sebevražedných příhod. Navíc mohou takové choroby probíhat souběžně s velkými epizodami deprese. Při léčbě pacientů s jinými psychiatrickými poruchami se tedy mají dodržovat stejná opatření jako při léčbě pacientů s velkými epizodami deprese.

O pacientech s anamnézou sebevražedných příhod nebo pacientech vykazujících významnou míru sebevražedných myšlenek ještě před zahájením léčby je známo, že jsou sebevražednými myšlenkami nebo sebevražednými pokusy ohroženi více. Proto musí být během léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií s antidepresivy u dospělých pacientů s psychiatrickými poruchami prokázala u antidepresiv ve srovnání s placebem zvýšené riziko sebevražedného chování u pacientů mladších 25 let.

Farmakologická léčba, zvláště na samém počátku a po změně dávkování, má být doprovázena pečlivým sledováním pacientů, a to především těch, u nichž je riziko vysoké. Pacienty (a osoby o ně pečující) je třeba upozornit na nezbytnost věnovat pozornost jakémukoliv klinickému zhoršení, sebevražednému chování nebo myšlenkám a neobvyklým změnám chování a nutnost okamžitě vyhledat lékařskou radu, pokud se takové symptomy objeví. V krátkodobějších placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s epizodami deprese při bipolární poruše bylo

pozorováno zvýšené riziko příhod spojených se sebevraždami u mladých dospělých pacientů (mladších 25 let) léčených kvetiapiinem ve srovnání s pacienty léčenými placebem (3,0 % vs. 0 %).

Metabolické riziko

Vzhledem k pozorovanému riziku zhoršení metabolického profilu, včetně změn hmotnosti a hladiny glukózy (viz hyperglykémie) a lipidů v krvi, které byly pozorovány v klinických studiích, mají být metabolické parametry u pacientů hodnoceny v době zahájení léčby a změny těchto parametrů mají být pravidelně kontrolovány v průběhu léčby. Zhoršení těchto parametrů má být léčeno klinicky vhodným postupem (viz také bod 4.8).

Extrapyramidové symptomy

V placebem kontrolovaných klinických studiích u dospělých pacientů s epizodami deprese v rámci bipolární poruchy byl kvetiapin spojen se zvýšeným výskytem extrapyramidových symptomů (EPS) ve srovnání s placebem (viz bod 4.8 a 5.1).

Použití kvetiapinu bylo spojeno s rozvojem akatizie, která se projevuje subjektivně nepříjemným až obtěžujícím neklidem a potřebou neustálého pohybu často doprovázeného neschopností v klidu posedět nebo postát. Tento nežádoucí účinek se nejpravděpodobněji vyskytne v několika prvních týdnech léčby. U pacientů s těmito symptomy může být zvyšování dávky škodlivé.

Tardivní dyskineze

Pokud se objeví příznaky tardivní dyskineze, je třeba dávku kvetiapinu snížit nebo léčbu přerušit. Symptomy tardivní dyskineze se mohou zhoršit nebo dokonce i objevit po přerušení léčby (viz bod 4.8).

Somnolence a závratě

Léčba kvetiapiinem je dávana do souvislosti s výskytem somnolence a souvisejících symptomů, jako je sedace (viz bod 4.8). V klinických studiích při léčbě pacientů s bipolární depresí došlo k jejich výskytu obvykle v průběhu prvních 3 dnů léčby, a to s převážně mírnou až střední intenzitou. Pacienti trpící těžkou somnolencí mohou potřebovat častější kontakt po dobu minimálně 2 týdnů od nástupu somnolence nebo do zlepšení symptomů a může být třeba zvážit přerušování léčby.

Ortostatická hypotenze

Léčba kvetiapiinem vedla k ortostatické hypotenzi a souvisejícím závratím (viz odstavec 4.8) nastupujícím – podobně jako somnolence – obvykle v období počáteční titrace dávky. Tato skutečnost by mohla vést ke zvýšenému výskytu náhodných zranění (pádů), a to zvláště u starších osob. Proto je nutné upozornit pacienty na to, aby byli opatrní, dokud si neověří, jaké účinky na ně bude užívání léku mít.

Kardiovaskulární onemocnění

Kvetiapin má být podáván s opatrností u pacientů s onemocněním kardiovaskulárním, cerebrovaskulárním a u všech ostatních případů s predispozicí k hypotenzi. Je třeba zvážit pomalejší titrace dávky nebo snížení dávky, jestliže se vyskytne ortostatická hypotenze, zejména u pacientů se základním kardiovaskulárním onemocněním.

Syndrom spánkové apnoe

U pacientů užívajících kvetiapin byl hlášen syndrom spánkové apnoe. U pacientů, kteří zároveň užívají léky tlumícími centrální nervový systém, kteří mají v anamnéze spánkovou apnoe nebo mají zvýšené riziko spánkové apnoe, jako ti s nadváhou/obezitou nebo mužského pohlaví, má být kvetiapin používán se zvýšenou opatrností.

Epileptické záchvaty

V kontrolovaných klinických studiích nebyl zjištěn rozdíl v incidenci záchvatů mezi pacienty léčenými kvetiapiinem a placebem. O výskytu epileptických záchvatů u pacientů s anamnézou této poruchy nejsou k dispozici žádné informace. Stejně jako u jiných antipsychotik se doporučuje věnovat zvýšenou pozornost léčbě pacientů s epilepsií v anamnéze (viz bod 4.8).

Neuroleptický maliný symptom

Neuroleptický maliný syndrom je dáván do souvislosti s antipsychotickou léčbou včetně léčby kvetiapiinem (viz bod 4.8). Mezi jeho klinické příznaky patří hypertermie, porucha vědomí, svalová ztuhlost, nestabilita autonomního nervového systému a zvýšená hodnota kreatinfosfokinázy. V těchto případech je třeba léčbu kvetiapiinem přerušit a zahájit odpovídající léčbu.

Závažná neutropenie a agranulocytóza

Z klinických studií s kvetiapiinem byla hlášena závažná neutropenie (počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$). Většina případů závažné neutropenie se vyskytla v průběhu několika měsíců od začátku terapie kvetiapiinem. Spojitost s dávkováním nebyla zřejmá. Po uvedení přípravku na trh. Došlo k několika fatálním případům. Mezi možné rizikové faktory vzniku neutropenie patří preexistující nízký počet bílých krvinek a poléková neutropenie v anamnéze. Některé případy se však vyskytly u pacientů bez preexistujících rizikových faktorů. U pacientů s počtem neutrofilů $< 1,0 \times 10^9/l$ má být kvetiapiin vysazen. Pacienti mají být sledováni z hlediska výskytu známek a symptomů infekce a má se sledovat počet neutrofilů (dokud nedosáhne $1,5 \times 10^9/l$) (viz bod 5.1).

Neutropenii je třeba zvážit u pacientů s infekcí nebo horečkou, a to zejména při absenci zjevného predispozičního faktoru(ů), a má být adekvátně klinicky řešena.

Pacienti mají být poučeni, že musí okamžitě hlásit výskyt projevů /příznaků odpovídajících agranulocytóze nebo infekci (např. horečka, slabost, letargie nebo bolesti v krku) kdykoliv během léčby kvetiapiinem. U těchto pacientů musí být okamžitě zjištěn počet bílých krvinek (WBC) a absolutní počet neutrofilů (ANC), a to zejména v případě absence predispozičních faktorů.

Anticholinergní (muskarinové) účinky:

Norkvetiapiin, aktivní metabolit kvetiapiinu, má střední až silnou afinitu k několika podtypům muskarinových receptorů. To přispívá k nežádoucím reakcím odrážejícím anticholinergní účinky při současném podávání kvetiapiinu v doporučených dávkách, při jeho současném použití s jinými léky, které mají anticholinergní účinky, a při předávkování. Kvetiapiin má být používán s opatrností u pacientů, kteří užívají léky, které mají anticholinergní (muskarinové) účinky. Kvetiapiin má být používán s opatrností u pacientů s aktuální diagnózou retence moči nebo retencí moči v anamnéze, s klinicky významnou hypertrofií prostaty, střevní obstrukcí nebo souvisejícími potížemi, se zvýšeným nitroočním tlakem nebo glaukomem s úzkým úhlem (viz body 4.5, 4.8, 5.1 a 4.9).

Interakce

Viz také bod 4.5.

Souběžné užívání kvetiapiinu a silných induktorů jaterních enzymů, jako je karbamazepin nebo fenytoin, může podstatně snížit plazmatickou koncentraci kvetiapiinu, což může ovlivnit účinnost terapie kvetiapiinem. Pokud pacient užívá induktory jaterních enzymů, je třeba před započítím léčby zvážit předpokládaný prospěch léčby kvetiapiinem s možnými riziky vysazení induktorů jaterních enzymů. Je důležité, aby jakákoliv změna v podávání induktorů probíhala postupně, a je-li to potřeba, nahradit induktor přípravkem, který jaterní enzymy neindukuje (např. valproát sodný).

Tělesná hmotnost

U pacientů léčených kvetiapiinem byl hlášen přírůstek tělesné hmotnosti. Tyto pacienty je třeba sledovat a léčit způsobem odpovídajícím jejich klinickému stavu a v souladu se používanými směrnici antipsychotické léčby (viz odstavec 4.8 a 5.1).

Hyperglykémie

Vzácně byla během léčby kvetiapiinem hlášena hyperglykémie popřípadě rozvoj nebo exacerbace diabetu, příležitostně spojená s ketoacidózou nebo komatem, včetně případů úmrtí (viz bod 4.8). V některých případech docházelo ke zvýšení tělesné hmotnosti, což může být predisponující faktor. V souladu s používanými směrnici antipsychotické léčby se doporučuje adekvátní klinické monitorování. Pacienty léčené jakýmkoli antipsychotickým přípravkem, včetně kvetiapiinu, je třeba sledovat kvůli známkám a příznakům hyperglykémie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienty s diabetem nebo s rizikovými faktory pro rozvoj diabetes mellitus je nutno pravidelně

monitorovat kvůli zhoršení kontroly hladiny glukózy v krvi. Pravidelně se musí sledovat tělesná hmotnost.

Lipidy

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

Prodloužení QT intervalu

Při sledování přípravku v klinickém hodnocení a během užívání v souladu s SmPC nebylo perzistentní zvýšení absolutního QT intervalu pozorováno. Po uvedení přípravku na trh však bylo hlášeno prodloužení QT intervalu u terapeutických dávek kvetiapiinu (viz bod 4.8) a při předávkování (viz bod 4.9). Pokud je kvetiapin podáván pacientům s kardiovaskulárním onemocněním nebo s výskytem prodloužení QT intervalu v rodinné anamnéze, je třeba, stejně jako u ostatních antipsychotik, postupovat s opatrností. S opatrností je třeba postupovat také tehdy, když je kvetiapin podáván pacientům souběžně s neuroleptiky nebo s léčivými, které QT interval prodlužují, zvláště u starších pacientů, u pacientů s vrozeným syndromem prodlouženého QT intervalu, a dále u pacientů s městnavým srdečním selháním, se srdeční hypertrofií, hypokalemií a hypomagnesemií (viz bod 4.5).

Kardiomyopatie a myokarditida

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

Reakce z vysazení

Po náhlém vysazení vysokých dávek kvetiapiinu byly velmi vzácně pozorovány akutní příznaky z vysazení jako nespavost, nauzea, bolesti hlavy, průjem, zvracení, závratě a podrážděnost. Doporučuje se postupné vysazování v průběhu jednoho až dvou týdnů (viz bod 4.8).

Starší pacienti s psychózou související s demencí

Kvetiapin není určen pro léčbu pacientů s psychózou související s demencí.

Výsledky randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studií u populace s demencí, ve kterých byla použita některá atypická antipsychotika, ukázaly přibližně trojnásobné zvýšení rizika cerebrovaskulárních nežádoucích účinků. Mechanismus vzniku tohoto zvýšeného rizika není známý. Zvýšení rizika nemůže být vyloučeno pro jiná antipsychotika a další populace pacientů. Kvetiapin se má pacientům s rizikovými faktory pro mozkovou mrtvici podávat s opatrností.

Meta-analýzou atypických antipsychotik bylo zjištěno, že starší pacienti s psychózou související s demencí mají zvýšené riziko smrti ve srovnání s placebem. Dvě desetitýdenní placebem kontrolované klinické studie se stejnou populací pacientů (n = 710, průměrný věk: 83 let, rozsah: 56 – 99 let) ukázaly, že incidence mortality ve skupině léčené kvetiapiinem byla 5,5 % oproti 3,2 % ve skupině s placebem. Pacienti v těchto studiích umírali z různých důvodů, jež byly v souladu s očekáváním u této populace.

Dysfagie

V souvislosti s užíváním kvetiapiinu byla hlášena dysfagie (viz bod 4.8). Kvetiapin se má u pacientů s rizikem aspirační pneumonie podávat s opatrností.

Zácpa a střevní neprůchodnost

Zácpa představuje rizikový faktor pro střevní neprůchodnost. Při užívání kvetiapiinu byly hlášeny zácpa a střevní obstrukce (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Hlášení zahrnují fatální případy u pacientů, kteří jsou vystaveni vyššímu riziku střevní neprůchodnosti, včetně těch, kteří dostávají souběžně více léků snižujících střevní motilitu a/nebo udávají příznaky zácpy. Pacienti se střevní obstrukcí/ileem mají být léčeni s pečlivým sledováním a neodkladnou péčí.

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, měly by být před i během léčby kvetiapiem tyto rizikové faktory rozpoznány a následně mají být uplatněna preventivní opatření.

Pankreatitida

Pankreatitida byla hlášena jak v klinických sledováních, tak ve sledováních po zavedení přípravku na trh. V případě poregistračních hlášení, i když ne všechny případy byly komplikovány rizikovými faktory, vykazovalo mnoho pacientů rizikové faktory, které jsou spojovány s pankreatitidou, jako jsou zvýšené triglyceridy (viz bod 4.4 *Lipidy*), žlučnickové kameny nebo konzumace alkoholu.

Nesprávné použití a zneužití

Byly hlášeny případy nesprávného použití nebo zneužití. Při předepisování kvetiapiu pacientům se zneužíváním alkoholu nebo drog v anamnéze může být nezbytná zvýšená opatrnost.

Další informace

Data o kvetiapiu podávaného v kombinaci s valproátem sodným nebo lithiem u akutních, středně těžkých až těžkých manických epizod jsou omezená; kombinovaná terapie však byla dobře tolerována (viz bod 4.8 a 5.1). Údaje svědčí o aditivním účinku ve 3. týdnu léčby.

Laktosa

Quetiapine Polpharma obsahuje monohydrát laktosy.

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 tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k účinku kvetiapiu na centrální nervový systém, je třeba věnovat zvýšenou pozornost podávání přípravku Quetiapine Polpharma v kombinaci s jinými centrálně působícími látkami nebo alkoholem.

Je třeba postupovat opatrně při léčbě pacientů užívajících jiné léky s anticholinergními (muskarinovými) účinky (viz bod 4.4).

Na metabolismu kvetiapiu se primárně podílí cytochrom P450, zejména enzym CYP3A4.

V interakční studii se zdravými dobrovolníky způsobilo současné podávání kvetiapiu (v dávce 25 mg) s ketokonazolem (inhibitor CYP 3A4) 5 až 8násobné zvýšení AUC kvetiapiu. Z tohoto důvodu je souběžné podávání kvetiapiu a inhibitorů CYP 3A4 kontraindikované. Dále se nedoporučuje konzumovat během léčby kvetiapiem grapefruitovou šťávu.

V klinické studii pro stanovení farmakokinetiky s opakovanými dávkami kvetiapiu, který byl podáván před a v průběhu léčby karbamazepinem (známý induktor jaterních enzymů), souběžné podávání karbamazepinu signifikantně zvýšilo clearance kvetiapiu. Toto zvýšení clearance snižuje systémovou dostupnost kvetiapiu (měřenou jako plocha pod křivkou – AUC) průměrně až na 13 % systémové dostupnosti kvetiapiu podávaného samostatně, u některých pacientů bylo dokonce pozorováno větší snížení. V důsledku této interakce může dojít ke snížení plazmatické koncentrace kvetiapiu, což může mít vliv na účinnost léčby. Současné podávání kvetiapiu a fenytoinu (jiný induktor mikrozomálních enzymů) zvyšuje clearance kvetiapiu přibližně o 450 %.

Pacienti užívající induktory jaterních enzymů mohou začít s terapií kvetiapiem pouze tehdy, jestliže lékař dojde k závěru, že výhody léčby kvetiapiem převáží rizika vysazení induktorů jaterních enzymů. Je důležité, aby jakákoliv změna v léčbě induktory probíhala postupně a pokud je potřeba,

aby byly induktoři nahrazeny léčivem, které jaterní enzymy neindukuje (např. valproát sodný) (viz bod 4.4).

Farmakokinetika kvetiapinu se signifikantně nezměnila při současném podávání s antidepresivou imipraminem (inhibitor CYP 2D6) nebo s fluoxetinem (inhibitor CYP 3A4 a CYP 2D6).

Farmakokinetika kvetiapinu se signifikantně nezměnila při současném podávání antipsychotik jako risperidon nebo haloperidol. Současné podávání kvetiapinu a thioridazinu způsobilo zvýšení clearance kvetiapinu přibližně o 70 %.

Farmakokinetika kvetiapinu se signifikantně 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 ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním ve srovnání s placebem a s kvetiapinem ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním u dospělých pacientů s akutní mání byl pozorován vyšší výskyt extrapyramidových příhod (zejména třes), somnolence a přírůstku hmotnosti ve skupině s přidáním lithiem ve srovnání se skupinou s přidáním placebem (viz bod 5.1).

Při souběžném podávání valproátu sodného a kvetiapinu nebyla klinicky relevantně ovlivněna farmakokinetika ani jednoho z nich. Na rozdíl od skupin s monoterapií byl v kombinační skupině s valproátem, kvetiapinem nebo oběma zjištěn v retrospektivní studii u dětí a dospívajících vyšší výskyt leukopenie a neutropenie.

Nebyly prováděny interakční studie s běžně používanými kardiovaskulárními přípravky.

Je třeba opatrnost v případech, kdy je kvetiapin užíván současně s léčivými přípravky způsobujícími elektrolytovou nerovnováhu nebo prodloužení QT intervalu.

U pacientů užívajících kvetiapin byly hlášeny falešně pozitivní výsledky imunoenzymatických testů na metadon a tricyklická antidepresiva. Je vhodné ověřit sporné výsledky takových imunoenzymatických testů pomocí odpovídající chromatografické metody.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

První trimestr

Příměřené množství publikovaných dat o těhotných ženách (tj. mezi 300 až 1000 výsledků u těhotných žen), včetně jednotlivých hlášení a některých observačních studií, nenaznačují zvýšené riziko malformací v důsledku léčby. Avšak na základě všech dostupných údajů není možné učinit definitivní závěr. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Proto má být kvetiapin používán během těhotenství pouze tehdy, pokud přínos převáží nad možnými 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 novorozenci být pečlivě monitorováni.

Kojení

Na základě velmi omezených údajů ze zveřejněných hlášení o vylučování kvetiapinu do mateřského mléka, se vylučování kvetiapinu při terapeutických dávkách zdá být nekonzistentní. Vzhledem k nedostatku robustních údajů je nutné učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení, nebo přerušit léčbu kvetiapinem, a současně brát v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Účinky kvetiapinu na fertilitu u člověka nebyly hodnoceny. Účinky spojené se zvýšenými hladinami prolaktinu byly pozorovány u potkanů, ačkoli ty nejsou přímo relevantní pro člověka (viz bod 5.3 Předklinické údaje).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem ke svému účinku na centrální nervový systém může kvetiapin ovlivňovat činnosti vyžadující zvýšenou pozornost. Pacientům je proto třeba doporučit, aby neřídili motorová vozidla ani neobsluhovali stroje do doby, než bude známa jejich individuální vnímavost.

4.8 Nežádoucí účinky

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky spojené s užíváním kvetiapinu ($\geq 10\%$) patří somnolence, závrať, sucho v ústech, příznaky z vysazení (přerušení léčby), zvýšené sérové hladiny triglyceridů, zvýšení celkového cholesterolu (zejména LDL cholesterolu), snížení HDL cholesterolu, přibývání na váze, snížená hladina hemoglobinu a extrapyramidové symptomy.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků spojených s terapií kvetiapinem je uvedena v tabulce níže (tabulka 1) (podle doporučení pracovní skupiny CIOMS III, 1995).

Tabulka 1 Nežádoucí účinky spojené s terapií kvetiapinem

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

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Snížené hodnoty hemoglobinu ²²	Leukopenie ¹ , snížený počet neutrofilů ²⁸ , zvýšený počet eozinofilů ²⁷	Neutropenie ¹ , trombocytopenie, anémie, snížený počet krevních destiček ¹³	Agranulocytóza ²⁶		
<i>Poruchy imunitního systému</i>			Reakce z přecitlivělosti (včetně alergických kožních reakcí)		Anafylaktická reakce ⁵	
<i>Endokrinní poruchy</i>		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 , hypotyreóza ²¹		Nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu	

<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Zvýšené hladiny sérových triglyceridů ^{10, 30} , zvýšené hladiny celkového cholesterolu (zvláště pak LDL cholesterolu) ^{11, 30} , snížené hladiny HDL cholesterolu ^{17, 30} , přírůstek hmotnosti ^{8, 30}	Zvýšená chuť k jídlu, hladina krevní glukózy zvýšena na hyperglykemické hodnoty ^{6, 30}	Hyponatremie ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1, 5} , zhoršení již existujícího diabetu	Metabolický syndrom ²⁹		
<i>Psychiatrické poruchy</i>		Abnormální sny a noční můry, sebevražedné myšlenky a sebevražedné chování ²⁰		Náměsíčnost a podobné reakce jako mluvení ze spánku a poruchy příjmu potravy související se spánkem		
<i>Poruchy nervového systému</i>	Závratě ^{4, 16} , somnolence ^{2, 16} , bolest hlavy, extrapyramidové symptomy ^{1, 21}	Dysartrie	Epileptické záchvaty ¹ , syndrom neklidných nohou, tardivní dyskineze ^{1, 5} , synkopa ^{4, 16}			
<i>Srdeční poruchy</i>		Tachykardie ⁴ , palpitace ²³	Prodloužení QT ^{1, 12, 18} , bradykardie ³²			Kardiomyopatie, myokarditida
<i>Poruchy oka</i>		Rozmazané vidění				
<i>Cévní poruchy</i>		Ortostatická hypotenze ^{4, 16}		Žilní tromboembolismus ¹		
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		Dyspnoe ²³	Rýma			
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Sucho v ústech	Zácpa, dyspepsie, zvracení ²⁵	Dysfagie ⁷	Pancreatitida ¹ , střevní obstrukce/ileus		

<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		Zvýšené hladiny sérové alaninaminotransferázy (ALT) ³ , zvýšené hladiny gama-GT ³	Zvýšené hladiny sérové aspartátaminotransferázy (AST) ³	Žloutenka ⁵ , hepatitida		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>					Angioedém ⁵ , Stevens-Johnsonův syndrom ⁵	Toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme Poléková vyrážka s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS), kožní vaskulitida
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>					Rhabdomyolýza	
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>			Retence moči			
<i>Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím</i>						Syndrom z vysazení léku u novorozenců ³¹
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>			Sexuální dysfunkce	Priapismus, galaktorea, otok prsu, menstruační porucha		
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Symptomy spojené s vysazením ^{1,9}	Mírná astenie, periferní edém, podrážděnost, pyrexie		Neuroleptický maligní syndrom ¹ , hypotermie		
<i>Vyšetření</i>				Zvýšení hladin kreatin-fosfokinázy v krvi ¹⁴		

¹ Viz bod 4.4.

- 2 Může se objevit somnolence, obvykle během prvních dvou týdnů léčby kvetiapiinem, a v průběhu pokračující léčby většinou vymizí.
- 3 U některých pacientů užívajících kvetiapin bylo pozorováno asymptomatické zvýšení (změna z normálu na $>3 \times \text{ULN}$ kdykoliv) hladiny sérové transaminázy (ALT, AST) nebo gama-GT. Tato zvýšení byla obvykle během pokračující léčby reverzibilní.
- 4 Tak jako i ostatní antipsychotika s alfa-1 adrenergní bloádou, může také kvetiapin často vyvolat ortostatickou hypotenzi spojenou se závratí, tachykardií a u některých pacientů se synkopou, zejména v průběhu úvodní titrační periody (viz bod 4.4).
- 5 Frekvence výskytu těchto nežádoucích účinků pochází pouze z údajů získaných po zavedení přípravku na trh u kvetiapinu s okamžitým uvolňováním.
- 6 Hladina krevního cukru nalačno $\geq 126 \text{ mg/dl}$ ($\geq 7,0 \text{ mmol/l}$) nebo hladina krevního cukru po jídle $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 11,1 \text{ mmol/l}$) naměřená přinejmenším v jednom případě.
- 7 Zvýšení poměru dysfagie u kvetiapinu vs. placebo bylo pozorováno pouze v klinických pokusech u bipolární deprese.
- 8 Na základě nárůstu tělesné hmotnosti o $>7 \%$ oproti počátku léčby. Objevuje se převážně v prvních týdnech léčby u dospělých.
- 9 Následující symptomy spojené s vysazením byly pozorovány nejčastěji v akutních, placebem kontrolovaných klinických studiích, které sledovaly výskyt příznaků z vysazení při monoterapii: nespavost, nauzea, bolesti hlavy, průjem, zvracení, závrať a podrážděnost. Výskyt těchto reakcí se signifikantně snižoval po jednom týdnu po vysazení léčby.
- 10 Výskyt hladiny triglyceridů $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 2,258 \text{ mmol/l}$) (pacienti ve věku ≥ 18 let) nebo $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1,694 \text{ mmol/l}$) (pacienti ve věku <18 let) přinejmenším jednou.
- 11 Výskyt hladiny cholesterolu $\geq 240 \text{ mg/dl}$ ($\geq 6,2064 \text{ mmol/l}$) (pacienti ve věku ≥ 18 let) nebo $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 5,172 \text{ mmol/l}$) (pacienti ve věku <18 let) přinejmenším jednou. Bylo pozorováno velmi časté zvýšení LDL cholesterolu o $\geq 30 \text{ mg/dl}$ ($\geq 0,769 \text{ mmol/l}$). Průměrná změna u pacientů, u kterých nastalo takovéto zvýšení, byla $41,7 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1,07 \text{ mmol/l}$).
- 12 Viz text níže.
- 13 Výskyt počtu krevních destiček $\leq 100 \times 10^9/\text{l}$ přinejmenším jednou.
- 14 Na základě hlášení o nežádoucích účincích z klinických studií týkajících se zvýšené krevní hladiny kreatinfosfokinázy, bez spojitosti s neuroleptickým maligním syndromem.
- 15 Hladiny prolaktinu (u pacientů starších 18 let): $>20 \mu\text{g/l}$ ($>869,56 \text{ pmol/l}$) u mužů; $>30 \mu\text{g/l}$ ($>1304,34 \text{ pmol/l}$) u žen kdykoliv.
- 16 Může vést k pádu.
- 17 HDL cholesterol: $<40 \text{ mg/dl}$ ($1,025 \text{ mmol/l}$) muži; $<50 \text{ mg/dl}$ ($1,282 \text{ mmol/l}$) ženy kdykoliv.
- 18 Výskyt pacientů se změnou QTc z hodnoty $<450 \text{ ms}$ na $\geq 450 \text{ ms}$ a se zvýšením $\geq 30 \text{ ms}$. Průměrná změna a incidence pacientů s posunem na klinicky významné hodnoty jsou u kvetiapinu a placebo v placebem kontrolovaných studiích s kvetiapiinem podobná.
- 19 Přesun z hodnoty $>132 \text{ mmol/l}$ na hodnotu $\leq 132 \text{ mmol/l}$ minimálně v jednom případě.
- 20 Případy sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování byly hlášeny během terapie kvetiapiinem nebo bezprostředně po jejím ukončení (viz odstavce 4.4 a 5.1).
- 21 Viz bod 5.1.
- 22 Hladina hemoglobinu snižená na $\leq 13 \text{ g/dl}$ ($8,07 \text{ mmol/l}$) u mužů resp. $\leq 12 \text{ g/dl}$ ($7,45 \text{ mmol/l}$) u žen byla minimálně v jednom případě zjištěna u 11 % pacientů léčených kvetiapiinem ve všech klinických studiích, včetně pokračujících nezaslepených sledování. U těchto pacientů byl střední maximální pokles hemoglobinu kdykoliv $-1,50 \text{ g/dl}$.
- 23 Tato hlášení se často vyskytovala při tachykardii, závratích, ortostatické hypotenzi popřípadě základním srdečním či respiračním onemocněním.
- 24 Na základě posunu z normální výchozí hodnoty na potenciálně klinicky významnou hodnotu kdykoliv po zahájení ve všech klinických studiích. Posuny hodnot celkového T_4 , volného T_4 , celkového T_3 a volného T_3 jsou definovány jako $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) a posun TSH je $>5 \text{ mIU/l}$ kdykoliv.
- 25 Na základě zvýšené míry zvracení u starších pacientů (ve věku ≥ 65 let).
- 26 Na základě změn výchozích hodnot neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ na $0,5 \times 10^9/\text{l}$ kdykoliv v průběhu léčby a na základě pacientů se silnou neutropenií ($<0,5 \times 10^9/\text{l}$) a infekce během všech klinických studií s kvetiapiinem (viz bod 4.4).

- 27 Na základě posunů z normální výchozí hodnoty na potenciálně klinicky významnou hodnotu kdykoliv po zahájení ve všech klinických studiích. Změny hodnot eozinofilů jsou definovány jako $> 1 \times 10^9$ buněk/l kdykoliv.
- 28 Na základě posunů z normální výchozí hodnoty na potenciálně klinicky významnou hodnotu kdykoliv po zahájení ve všech klinických studiích. Změny hodnot počtu bílých krvinek jsou definovány jako $\leq 3 \times 10^9$ buněk/l kdykoliv.
- 29 Na základě hlášení nežádoucích příhod metabolického syndromu ze všech klinických studií kvetiapinu.
- 30 U některých pacientů bylo v klinických studiích hlášeno zhoršení více než jednoho metabolického faktoru – tělesné hmotnosti, krevní glukózy a lipidů (viz odstavec 4.4).
- 31 Viz bod 4.6.
- 32 Může se vyskytnout při zahájení léčby nebo přibližně v tomto období a mohou souviset s vysokým krevním tlakem popřípadě se synkopou. Četnost vycházející z hlášení nežádoucích příhod bradykardie a podobných příhod ve všech klinických pokusech s kvetiapinem.

Při užití neuroleptik byly hlášeny případy prodloužení intervalu QT, ventrikulární arytmie, náhlého nevysvětlitelného úmrtí, srdeční zástavy a torsades de pointes a jsou považovány za účinky vázané na lékovou třídu.

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).

Děti a dospívající

U dětí a dospívajících pacientů je nutno počítat se stejnými nežádoucími účinky, jako jsou výše popsané účinky u pacientů dospělých. Dále uváděný přehled shrnuje nežádoucí účinky vyskytující se u dětí a dospívajících pacientů (ve věku 10-17 let) s vyšší frekvencí, než je tomu u populace dospělých, nebo nežádoucí účinky, které nebyly u dospělé populace vůbec zjištěny.

Tabulka 2 Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících spojené s léčbou kvetiapinem, které se vyskytují s vyšší frekvencí než u dospělých, nebo nebyly u dospělé populace vůbec zjištěny.

Četnost výskytu nežádoucích účinků je utříděna následujícím způsobem: velmi časté ($>1/10$), časté ($>1/100$, $<1/10$), méně časté ($>1/1\,000$, $<1/100$), vzácné ($>1/10\,000$, $<1/1\,000$) a velmi vzácné ($<1/10\,000$).

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté
<i>Endokrinní poruchy</i>	Zvýšené hladiny prolaktinu ¹	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Zvýšená chuť k jídlu	
<i>Poruchy nervového systému</i>	Extrapyramidové symptomy ^{3, 4}	Synkopa
<i>Cévní poruchy</i>	Zvýšený krevní tlak ²	
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		Rýma
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Zvracení	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		Podrážděnost ³

¹ Hladiny prolaktinu (pacienti ve věku <18 let): >20 ug/l ($>869,56$ pmol/l) u mužů; >26 ug/l ($>1130,428$ pmol/l) u žen kdykoliv. Necelé 1 % pacientů vykazovalo zvýšení hladiny prolaktinu >100 ug/l.

²

³ Na základě posunů nad klinicky významný práh (upraveno dle kritérií Národních zdravotních ústavů) nebo zvýšení >20 mmHg pro systolický respektive >10 mmHg pro diastolický krevní tlak

- kdykoliv ve dvou akutních (3-6 týdnů) placebem kontrolovaných klinických studiích u dětí a dospívajících.
- ⁴ Poznámka: Frekvence je shodná s frekvencí zjištěnou u dospělých pacientů, podrážděnost však může u dětí a dospívajících mít ve srovnání s dospělými pacienty jiné klinické důsledky.
- ⁵ 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 přípravku, k němuž patří ospalost, sedace, tachykardie, hypotenze a anticholinergní účinky.

Předávkování může vést k prodloužení intervalu QT, epileptickým záchvatům, status epilepticus, rabdomyolýze, respiračnímu útlumu, retenci moči, zmatenosti, deliriu a/nebo agitovanosti, komatu nebo úmrtí. Pacienti s preexistujícím těžkým kardiovaskulárním onemocněním mohou být vystaveni většímu riziku nežádoucích účinků při předávkování (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.

Na základě publikované odborné literatury mohou být pacienti s deliriem, agitovaností a jasnými anticholinergními syndromy léčeni fysostigminem, 1–2 mg (za kontinuálního monitorování EKG). Tento přístup se nedoporučuje jako standardní léčba kvůli možnému negativnímu vlivu fysostigminu na srdeční vodivost. Fysostigmin může být použit, pokud nejsou k dispozici žádné EKG aberace. Nepoužívejte fysostigmin v případě arytmií, při jakémkoliv stupni srdeční blokády nebo rozšíření QRS komplexu.

Ačkoliv nebyla při předávkování dosud studována prevence absorpce, může být v případě těžké otravy na místě zvážit možnost výplachu žaludku a pokud možno, provést ho do jedné hodiny po užití přípravku. Je třeba zvážit také podání aktivního uhlí.

Refrakterní hypotenzi je třeba v případě předávkování kvetiapinem léčit přijetím příslušných opatření, a to podáním intravenózních tekutin popřípadě sympatomimetických látek. Epinefrin a dopamin by neměla být použity, neboť beta stimulace může hypotenzi při alfa blokáde vyvolané kvetiapinem zhoršovat.

Lékařský dohled a sledování životních funkcí musí pokračovat až do úplného vyléčení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Mechanismus účinku

Kvetiapin je atypicky působící antipsychotikum. Kvetiapin a jeho aktivní plazmatický metabolit norkvetiapin reagují s celou řadou neurotransmiterových receptorů. Kvetiapin a norkvetiapin mají afinitu k serotoninovým (5HT₂) a dopaminovým D₁ a D₂ receptorům v mozku. Antipsychotické vlastnosti přípravku a jeho slabé extrapyramidové nežádoucí účinky (EPS) jsou připisovány právě kombinaci receptorového antagonismu s vyšší selektivitou pro 5HT₂ oproti D₂ receptorům. Kvetiapin a norkvetiapin nevykazují zjevnou afinitu k benzodiazepinovým receptorům, ale mají vysokou afinitu k histaminovým a adrenergním alfa₁ receptorům a středně vysokou afinitu k adrenergním alfa₂ receptorům. Kvetiapin vykazuje také nízkou nebo žádnou afinitu k muskarinovým receptorům, zatímco norkvetiapin má střední až vysokou afinitu k několika muskarinovým receptorům, což může vysvětlovat anticholinergní (muskarinové) účinky. Inhibice NET norkvetiapinem a jeho částečný agonismus na 5HT_{1A} místech může přispívat k terapeutické účinnosti kvetiapinu jako antidepresiva.

Farmakodynamické účinky

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

V preklinických testech určených k predikci vyvolání extrapyramidových příznaků má kvetiapin profil atypického antipsychotika, který se liší od profilu standardních neuroleptik. Po dlouhodobém podávání kvetiapinu nevzniká hypersenzitivita 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, neboť blokuje depolarizaci mesolimbických neuronů, nepůsobí však na nigrostriatální dopaminergní neurony. Při akutním a chronickém podávání opicím rodu *Cebus*, po předchozí senzibilizaci haloperidolem nebo bez ní, vykazuje kvetiapin minimální tendenci k vyvolání dystonických reakcí (viz. bod 4.8).

Rozsah, jakým metabolit N-desalkylkvetiapin přispívá k farmakologické aktivitě kvetiapinu u lidí, není znám.

Klinická účinnost

Schizofrenie

Ve třech placebem kontrolovaných klinických studiích, prováděných u pacientů se schizofrenií, s různou dávkou kvetiapinu, nebyl zjištěn rozdíl v incidenci EPS nebo užívání anticholinergik mezi skupinou pacientů léčených kvetiapinem a placebem. Placebem kontrolovaná studie hodnotící léčbu kvetiapinem v dávkách 75-750 mg/kg neprokázala nárůst EPS nebo současného užívání anticholinergik. Dlouhodobá účinnost kvetiapinu v tabletách s okamžitým uvolňováním v prevenci recidiv schizofrenie nebyla ověřena v zaslepených klinických studiích. V otevřených studiích u pacientů se schizofrenií byl kvetiapin účinný při udržování klinického zlepšení během pokračující terapie u pacientů, kteří vykazali prvotní odezvu na léčbu, což naznačuje určitou dlouhodobou účinnost.

Bipolární porucha

Byly porovnány výsledky čtyř placebem kontrolovaných klinických studií, kde byl kvetiapin podáván při léčbě mírných až závažných epizod mánie při bipolární afektivní poruše v dávkách až 800 mg denně, ve dvou studiích v monoterapii a v ostatních jako přídatná léčba k lithiu nebo divalproexu. Nebyly nalezeny rozdíly v incidenci EPS nebo současného užívání anticholinergik mezi skupinami pacientů užívajících kvetiapin a placebo.

Ve dvou studiích, ve kterých byl kvetiapin podáván v monoterapii, vykazoval kvetiapin při léčbě mírných až závažných manických epizod mnohem vyšší účinnost ve snížení manických příznaků za 3 a 12 týdnů ve srovnání s placebem. Nejsou k dispozici údaje z dlouhodobých studií, které by demonstrovaly účinnost kvetiapinu v prevenci následných epizod mánie nebo deprese. Ačkoliv jsou

údaje o podávání kvetiapinu v kombinaci s divalproexem nebo lithiem při léčbě mírných až závažných epizod mánie za 3 a 6 týdnů omezené, je tato kombinovaná terapie dobře tolerována. Získaná data ukázala ve 3. týdnu aditivní účinek. Druhá studie nevykazovala aditivní účinek v 6. týdnu.

Průměrná střední dávka kvetiapinu za poslední týden u pacientů, kteří odpovídali na léčbu, byla přibližně 600 mg denně a u 85 % reagujících pacientů byla v rozmezí 400-800 mg denně.

Ve 4 klinických studiích trvajících 8 týdnů u pacientů se středně těžkými až těžkými depresivními epizodami u bipolární poruchy typu I a II byl kvetiapin ve formě tablet s okamžitým uvolňováním 300 mg a 600 mg významně superiorní vzhledem k placebu pro významné parametry: průměrné zlepšení skóre MADRS a odpovědi definované jako alespoň 50% zlepšení celkového skóre MADRS oproti výchozímu stavu. Nebyl zjištěn žádný rozdíl v rozsahu účinku mezi pacienty, kteří dostávali 300 mg kvetiapinu ve formě tablet s okamžitým uvolňováním a těmi, kteří dostávali dávky 600 mg.

V pokračovací fázi u dvou z těchto studií, bylo u pacientů, kteří reagovali na kvetiapin ve formě tablet s okamžitým uvolňováním 300 nebo 600 mg, prokázáno, že dlouhodobá léčba byla ve srovnání s léčbou placebem účinná na depresivní symptomy, ale ne u manických příznaků.

Ve dvou klinických studiích zaměřených na prevenci rekurence byl hodnocen kvetiapin v kombinaci se stabilizátory nálady u pacientů s manickými, depresivními nebo smíšenými epizodami. Kombinace s kvetiapinem byla superiorní k monoterapii stabilizátory nálady v prodloužení času do rekurence jakékoliv příhody poruchy 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 s lithiem a kvetiapinem ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním v porovnání s placebem a kvetiapinem ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním u dospělých pacientů s akutní mánií činil rozdíl střední hodnoty zlepšení YMRS mezi skupinou s přidaným lithiem a skupinou s přidaným placebem 2,8 bodu a rozdíl v % respondérů (odpověď definována jako 50% zlepšení v porovnání s výchozími hodnotami YMRS) byl 11 % (79% ve skupině s přidaným lithiem vs. 68% ve skupině s přidaným placebem).

V jedné dlouhodobé studii (až 2 roky léčby) hodnotící prevenci rekurence u pacientů s manickými, depresivními nebo smíšenými epizodami 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 přechod na lithium ve srovnání s pokračující léčbou kvetiapinem u pacientů, kteří reagovali na kvetiapin, byl spojen s delší dobou do rekurence příhody poruchy nálady.

Klinické studie ukázaly, že kvetiapin je účinný v léčbě schizofrenie a mánie při dávkování dvakrát denně, přestože má farmakokinetický poločas přibližně 7 hodin. Tento fakt podpořily i výsledky studie využívající pozitronovou emisní tomografii (PET), která prokázala, že kvetiapin blokuje receptory pro 5HT₂ a D₂ až na 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 míra extrapyramidových symptomů byla pozorována u pacientů léčených kvetiapinem ve srovnání s těmi, kterým bylo podáváno placebo, v krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u MDD a bipolární deprese. V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích zkoumajících bipolární depresi byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 8,9 % u kvetiapinu ve srovnání s 3,8 % u placeba. V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u depresivní poruchy s monoterapií byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 5,4 % u kvetiapinu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním a 3,2 % u placeba. V krátkodobé placebem kontrolované klinické studii s monoterapií u starších pacientů s depresivní poruchou byl celkový výskyt extrapyramidových

symptomů 9,0 % u kvetiapiinu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním a 2,3 % u placeba. Jak u bipolární deprese, tak u MDD nepřekročil výskyt jednotlivých nežádoucích příhod (např. akatie, extrapyramidová porucha, třes, dyskineze, dystonie, neklid, mimovolní svalové kontrakce, psychomotorická hyperaktivita a svalová ztuhlost) 4 % v žádné léčebné skupině.

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

V 6ti -týdenní randomizované studii s lithiem v kombinaci s kvetiapiinem ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním oproti placebu v kombinaci s kvetiapiinem ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním u dospělých pacientů s akutní mánií se prokázalo, že kombinace kvetiapiinu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním a lithia vede k častějším nežádoucím účinkům (63 % vs. 48 % u kvetiapiinu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s placebem). Výsledky hodnocení bezpečnosti vykazují vyšší výskyt extrapyramidových symptomů hlášených u 16,8 % pacientů ve skupině s přidaným lithiem a u 6,6 % u pacientů ve skupině s přidaným placebem, většinou se jednalo 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 kvetiapiinem ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s lithiem (12,7 %) ve srovnání se skupinou s kvetiapiinem ve formě tablet 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 zaměřené na prevenci relapsu (v rozmezí od 4 do 36 týdnů) zahrnovaly otevřenou fázi studie, v průběhu které byl pacientům podáván kvetiapiin, následovanou randomizovanou fází, v průběhu které byli pacienti randomizováni k podávání kvetiapiinu nebo placeba. U pacientů, kteří byli randomizováni k léčbě kvetiapiinem, byl průměrný nárůst tělesné hmotnosti v průběhu otevřené fáze 2,56 kg a 48. týden randomizované fáze 3,22 kg ve srovnání s výchozí otevřenou fází. U pacientů, kteří byli randomizováni k léčbě placebem, byl průměrný nárůst tělesné hmotnosti v průběhu otevřené fáze 2,39 kg a 48. týden randomizované fáze 0,89 kg ve srovnání s výchozí otevřenou fází.

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

Ve všech krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích s monoterapií u pacientů s výchozím počtem neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$ výskyt alespoň jednoho posunu na počet neutrofilů $< 1,5 \times 10^9/l$ činil 1,9 % u pacientů léčených kvetiapiinem ve srovnání s 1,5 % u pacientů s placebem. Výskyt posunu na hodnoty $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ byl stejný u pacientů léčených kvetiapiinem jako u pacientů, kterým bylo podáváno placebo (0,2 %). Ve všech klinických studiích (placebem kontrolovaných, otevřených, s aktivním komparátorem) u pacientů s výchozím počtem neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$ výskyt alespoň jednoho posunu na počet neutrofilů $< 1,5 \times 10^9/l$ byl 2,9 % a na počet $< 0,5 \times 10^9/l$ byl 0,21 % u pacientů léčených kvetiapiinem.

Léčba kvetiapiinem byla spojena se snížením hladin hormonů štítné žlázy závislým na podávané dávce. Výskyt posunu hladiny TSH byl u kvetiapiinu 3,2 % oproti 2,7 % u placeba. Výskyt recipročního, potenciálně 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 klinicky symptomatickou hypothyreózou.

Snížení hladin celkového a volného T_4 bylo maximální v průběhu prvních 6 týdnů léčby kvetiapiinem, bez dalšího snižování v průběhu dlouhodobé terapie. Přibližně ve 2/3 všech případů bylo přerušeno léčby kvetiapiinem spojeno s odvrácením vlivu na celkový a volný T_4 bez ohledu na délku léčby.

Katarakta/zákal oční čočky

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

Děti a dospívající

Klinická účinnost

Účinnost a bezpečnost kvetiapinu byl ověřována v 3týdenní placebem kontrolované studii při léčbě mánie (n= 284 pacientů z USA ve věku 10-17 let). Asi 45 % populace pacientů mělo další diagnózu ADHD. Kromě toho byla provedena 6týdenní placebem kontrolovaná studie léčby schizofrenie (n = 222 pacientů ve věku 13-17 let). Z obou studií byli vyloučeni pacienti, o nichž se vědělo, že na léčbu kvetiapinem nereagují. Léčba kvetiapinem byla zahájena dávkou 50 mg/den a druhý den se tato dávka zvýšila na 100 mg/den; dále se pak dávka titrovala na cílovou dávku (mánie 400-600 mg/den; schizofrenie 400-800 mg/den) s přírůstkem 100 mg/den, podávanou dvakrát nebo třikrát denně.

Ve studii mánie byl rozdíl střední změny LS oproti výchozímu stavu celkového skóre YMRS (aktivní mínus placebo) –5,21 pro kvetiapin v dávce 400 mg/den a –6,56 pro kvetiapin v dávce 600 mg/den. Poměr pacientů reagujících na léčbu (50 % zlepšení YMRS) byl 64 % pro kvetiapin v dávce 400 mg/den, 58 % pro dávku 600 mg/den respektive 37 % pro skupinu léčenou placebem.

Ve studii schizofrenie byl rozdíl střední změny LS oproti výchozímu stavu celkového skóre PANSS (aktivní mínus placebo) –8,16 pro kvetiapin v dávce 400 mg/den a –9,29 pro kvetiapin 800 mg/den. Pokud jde o procento pacientů, kteří na léčbu reagovali, což bylo definováno jako $\geq 30\%$ snížení oproti výchozím hodnotám celkového skóre v PANSS, ani léčebný režim s nízkou dávkou kvetiapinu (400 mg/den) ani s jeho vysokou dávkou (800 mg/den) nebyl ve srovnání s placebem superiorní. Vyšší dávky vedly k numericky nižším odezvám 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 kvetiapinu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním v monoterapii.

V této věkové skupině nejsou k dispozici žádné údaje o zachování účinku nebo prevenci rekurence onemocnění.

Klinická bezpečnost

V krátkodobých pediatrických klinických studiích s kvetiapinem popsanych výše činila míra EPS 12,9 % u kvetiapinu a 5,3 % u placeba ve studii schizofrenie, 3,6 % u kvetiapinu a 1,1 % u placeba ve studii bipolární mánie a 1,1 % u kvetiapinu a 0 % u placeba ve studii bipolární deprese. Míra zvýšení tělesné hmotnosti o $\geq 7\%$ ve srovnání s výchozí tělesnou hmotností byla 17 % u aktivního ramene oproti 2,5 % v rameni s placebem ve studiích schizofrenie a bipolární mánie a 13,7 % u aktivního ramene oproti 6,8 % u ramene s placebem ve studii bipolární deprese. Výskyt sebevražedných příhod u ramene s aktivní léčbou oproti rameni s placebem činil 1,4 % vs. 1,3 % ve studii schizofrenie, 1,0 % vs. 0 % ve studii bipolární mánie a 1,1 % vs. 0 % ve studii bipolární deprese. Během následné prodloužené poléčebné sledovací fáze u studie zkoumající bipolární deprese se vyskytly další dva případy sebevražedných příhod u dvou pacientů, z toho jeden v té době užíval kvetiapin.

Dlouhodobá bezpečnost

Nezaslepené prodloužení akutních studií v trvání 26 týdnů (n = 380 pacientů), kdy byl kvetiapin flexibilně dávkován v rozmezí 400-800 mg/den, vedlo k získání dalších údajů o bezpečnosti. U dětí a dospívajících bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku. Zvýšená chuť k jídlu, extrapyramidové symptomy a zvýšené hladiny sérového prolaktinu byly u dětí a dospívajících hlášeny ve vyšší frekvenci, než tomu bylo u pacientů dospělých (viz body 4.4 a 4.8). S ohledem na přírůstek hmotnosti, po korekci na normální růst v průběhu delší doby, byl vzestup alespoň 0,5 standardní odchylky od výchozí hodnoty indexu tělesné hmotnosti (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 metabolizuje. Biologická dostupnost kvetiapinu není ovlivněna jeho podáním s jídlem. Ustálená hladina koncentrace aktivního metabolitu norkvetiapinu dosahuje přibližně 35 % hodnoty zjištěné hladiny kvetiapinu.

Farmakokinetika kvetiapinu a norkvetiapinu je u všech vyzkoušených dávek lineární.

Distribuce

Kvetiapin se asi z 83 % váže na plazmatické bílkoviny

Biotransformace

Kvetiapin se intenzivně metabolizuje v játrech, po podání radioaktivně značeného kvetiapinu je možno v moči nebo stolici nalézt méně než 5 % původní sloučeniny v nezměněné formě. Výzkumy prováděné *in vitro* ukázaly, že hlavním enzymem, který se podílí na metabolismu kvetiapinu zprostředkovaném cytochromem P450, je CYP3A4. norkvetiapin je metabolizován především izoenzymem CYP3A4.

Asi 73 % radioaktivně značené látky se vyloučí močí a 21 % stolicí.

Kvetiapin a jeho hlavní metabolity (včetně Nnorkvetiapinu) byly *in vitro* shledány slabými inhibitory aktivity enzymů lidského cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4. Pouze v koncentracích 5-50 krát vyšších, než jsou koncentrace dosažené u člověka při obvyklém denním dávkování 300 až 800 mg/den, byla *in vitro* pozorována inhibice CYP enzymatického systému.

Na základě výsledků těchto pokusů *in vitro* se zdá nepravděpodobné, že by současné podávání kvetiapinu a jiných léčivých látek vedlo ke klinicky významné lékové inhibici metabolismu druhé léčivé látky, který je také zprostředkován enzymy cytochromu 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 vyloučená do moči je < 5 %.

Zvláštní populace

Pohlaví

Farmakokinetika kvetiapinu je stejná u mužů i u žen.

Starší pacienti

Sřední hodnota clearance kvetiapinu u starších pacientů je asi o 30–50 % nižší než u pacientů ve věku 18–65 let.

Porucha funkce ledvin

U osob s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 30 ml/min/1,73 m²) je střední clearance kvetiapinu asi o 25 % nižší, ale individuální hodnoty clearance mohou být v rozmezí hodnot somaticky zdravých jedinců.

Porucha funkce jater

Střední plazmatická clearance kvetiapinu se snižuje o přibližně 25 % u pacientů s poškozením funkce jater (stabilizovaná jaterní cirhóza). Jelikož je kvetiapin intenzivně metabolizován v játrech, dá se očekávat zvýšení plazmatických hladin léčivé látky u populace pacientů s poškozením jaterních funkcí. U těchto pacientů může být nutné snížit dávku (viz bod 4.2).

Děti a dospívající (ve věku 10 až 17 let)

Farmakokinetické údaje byly získávány od 9 dětí ve věku 10-12 let a od 12 dospívajících s ustálenou léčbou dávkou 400 mg kvetiapinu užívaného dvakrát denně. V ustáleném stavu se plazmatické hladiny

mateřské účinné látky kvetiapinu normalizované dle dávky u dětí a dospívajících (ve věku 10-17 let) obecně podobaly hladinám u dospělých, i když hodnota C_{max} u dětí byla na vyšším konci spektra zjištěného u dospělých. Hodnoty AUC a C_{max} aktivního metabolitu, norkvetiapinu, byly ve srovnání s dospělými vyšší, a sice asi 62 % a 49 % u dětí (10-12 let) respektive 28 % a 14 % u dospívajících (ve věku 13-17 let).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V sérii studií genotoxicity v podmínkách *in vitro* a *in vivo* nebyly zjištěny genotoxické vlastnosti. U laboratorních zvířat byly při klinicky relevantní expozici zjištěny následující odchylky, které dosud nebyly potvrzeny v dlouhodobých klinických studiích. U laboratorních potkanů byla zjištěna pigmentace štítné žlázy, 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 efekt se objevil v přítomnosti zjevných účinků na samici, jako je snížený přírůstek tělesné hmotnosti. Tyto účinky byly patrné 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 prekoitální interval a snížená frekvence březosti. Tyto účinky jsou dávány do souvislosti se zvýšenými hladinami prolaktinu a nejsou přímo relevantní pro člověka, neboť existují mezidruhové rozdíly v hormonální kontrole reprodukce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Povidon K30

Mikrokrystalická celulóza

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ C)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Quetiapine Polpharma 25 mg

Hypromelosa 2910/6 (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Monohydrát laktosy

Makrogol 3350

Triacetin

Červený oxid železitý (E172)

Žlutý oxid železitý (E172)

Quetiapine Polpharma 100 mg

Hypromelosa 2910/6 (E464)

Oxid titaničitý (E171)

Monohydrát laktosy

Makrogol 3350

Triacetin

Žlutý oxid železitý (E172)

Quetiapine Polpharma 200 mg;
Hypromelosa 2910/6 (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Monohydrát laktosy
Makrogol 3350
Triacetin

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 velikost balení

PVC/Al blistry v krabičce. Každý blistr obsahuje 10 tablet.

Quetiapine Polpharma 25 mg: 30 potahovaných tablet
Quetiapine Polpharma 100 mg: 60 nebo 90 potahovaných tablet
Quetiapine Polpharma 200 mg: 60 nebo 90 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Quetiapine Polpharma 25 mg potahované tablety: 68/153/10-C
Quetiapine Polpharma 100 mg potahované tablety: 68/154/10-C
Quetiapine Polpharma 200 mg potahované tablety: 68/156/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 4. 2010
Datum posledního prodloužení registrace: 10. 5. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 8. 2021