

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kventiax Prolong 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Kventiax Prolong 150 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Kventiax Prolong 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Kventiax Prolong 300 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
Kventiax Prolong 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

*Tablety s prodlouženým uvolňováním 50 mg:*

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje quetiapinum 50 mg (jako quetiapini fumaras).

*Tablety s prodlouženým uvolňováním 150 mg:*

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje quetiapinum 150 mg (jako quetiapini fumaras).

*Tablety s prodlouženým uvolňováním 200 mg:*

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje quetiapinum 200 mg (jako quetiapini fumaras).

*Tablety s prodlouženým uvolňováním 300 mg:*

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje quetiapinum 300 mg (jako quetiapini fumaras).

*Tablety s prodlouženým uvolňováním 400 mg:*

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje quetiapinum 400 mg (jako quetiapini fumaras).

#### Pomocné látky se známým účinkem

*Tablety s prodlouženým uvolňováním 50 mg:*

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 119,44 mg laktosy a 8,44 mg sodíku.

*Tablety s prodlouženým uvolňováním 150 mg:*

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 37,57 mg laktosy a 14,53 mg sodíku.

*Tablety s prodlouženým uvolňováním 200 mg:*

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 50,09 mg laktosy a 19,38 mg sodíku.

*Tablety s prodlouženým uvolňováním 300 mg:*

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 75,15 mg laktosy a 29,06 mg sodíku.

*Tablety s prodlouženým uvolňováním 400 mg:*

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 14,73 mg laktosy a 23,46 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

*Tablety s prodlouženým uvolňováním 50 mg:*

Bílé až téměř bílé, mírně bikonvexní, potahované tablety ve tvaru tobolky se zkosenými hranami, s vyraženým označením „50“ na jedné straně tablety. Rozměry tablety: délka je 16,2 mm a tloušťka je 4,0 - 5,2 mm

*Tablety s prodlouženým uvolňováním 150 mg:*

Růžovooranžové, kulaté, bikonvexní, potahované tablety se zkosenými hranami. Rozměry tablety: průměr je 10 mm a tloušťka je 4,6 – 6,0 mm.

*Tablety s prodlouženým uvolňováním 200 mg:*

Žlutohnědé, oválné, bikonvexní, potahované tablety. Rozměry tablety: délka je 16 mm a tloušťka je 5,6 – 7,1 mm.

*Tablety s prodlouženým uvolňováním 300 mg:*

Světle žlutohnědé, bikonvexní, potahované tablety ve tvaru tobolky. Rozměry tablety: délka je 19,1 mm a tloušťka je 5,9 – 7,4 mm.

*Tablety s prodlouženým uvolňováním 400 mg:*

Bílé až téměř bílé, bikonvexní, potahované tablety ve tvaru tobolky, s vyraženým označením 400 na jedné straně tablety. Rozměry tablety: délka je 18,7 – 19,5 mm a tloušťka je 5,5 – 7,1 mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Kventiax Prolong je indikován:

- k léčbě schizofrenie
- k léčbě bipolární poruchy zahrnující:
  - středně těžké až těžké manické epizody u bipolární poruchy
  - těžké depresivní epizody u bipolární poruchy
  - prevenci rekurence manické nebo depresivní epizody u pacientů s bipolární poruchou, kteří dříve reagovali na léčbu kvetiapiinem.
- jako přídatná léčba k léčbě těžkých depresivních epizod u pacientů s depresivní poruchou (klinická/unipolární deprese, Major Depressive Disorder, MDD), u kterých byla suboptimální odpověď na podávání antidepresiv v monoterapii (viz bod 5.1). Před zahájením léčby musí lékař zvážit bezpečnostní profil přípravku Kventiax Prolong (viz bod 4.4).

### 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 a středně těžkých až těžkých manických epizod u bipolární poruchy**

Přípravek Kventiax Prolong se podává alespoň 1 hodinu před jídlem. Celková denní dávka na začátku léčby je 300 mg 1. den a 600 mg 2. den. Doporučená denní dávka je 600 mg, ovšem pokud je to klinicky výhodné, dávku lze navýšit na 800 mg denně. Dávku je třeba upravit v rámci účinného dávkového rozmezí 400 mg až 800 mg denně v závislosti na klinické odpovědi a individuální snášenlivosti. K udržovací léčbě schizofrenie není třeba dávku dále upravovat.

##### **K léčbě těžkých depresivních epizod u bipolární poruchy**

Přípravek Kventiax Prolong se podává večer před spaním. 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 u bipolární poruchy mají pacienti, kteří odpovídali na léčbu přípravkem Kventiax Prolong při akutní léčbě bipolární poruchy, pokračovat v léčbě se stejnou dávkou přípravku Kventiax Prolong podávanou večer před spaním. Dávka přípravku Kventiax Prolong má být upravena podle klinické odezvy a snášenlivosti u jednotlivých pacientů v dávkovém rozmezí 300 až 800 mg/den denně. Je důležité, aby se při udržovací léčbě užívala nejvyšší

účinná dávka.

### **Jako přídatná léčba k léčbě depresivních epizod u pacientů s depresivní poruchou (MDD)**

Přípravek Kventiax Prolong se podává večer před spaním. Na počátku léčby se podává 50 mg 1. - 2. den a 150 mg 3. - 4. den. Antidepresivní účinek byl v průběhu krátkodobého podávání jako přídatná léčba v rámci klinického hodnocení (s přípravky obsahujícími amitriptylin, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin a venlafaxin – viz bod 5.1) pozorován při dávkách 150 a 300 mg/den a při dávce 50 mg/den v monoterapii. Při vyšším dávkování může být zvýšené riziko nežádoucích účinků. Lékař má zajistit, že je k léčbě používána nejnižší účinná dávka, počínaje dávkou 50 mg/den. Zvýšení dávky ze 150 mg na 300 mg/den musí být založeno na individuálním hodnocení stavu pacienta.

### ***Přechod z léčby tabletami s okamžitým uvolňováním kvetiapinu:***

K dosažení vhodnějšího dávkovacího režimu u pacientů, kteří jsou v současné době léčeni dělenými dávkami tablet s okamžitým uvolňováním kvetiapinu, lze tyto pacienty převést na přípravek Kventiax Prolong v ekvivalentní denní dávce podávané jednou denně. Může být potřebné dávku individuálně titrovat.

### **Starší pacienti**

Při podávání přípravku Kventiax Prolong starším pacientům, stejně jako u ostatních antipsychotik a antidepresiv, je třeba zvýšené opatrnosti, zejména při úvodní titraci dávky. Dávku přípravku Kventiax Prolong může být nutné zvyšovat pomaleji a celková denní terapeutická dávka má být nižší než u mladších pacientů. Průměrná plazmatická clearance kvetiapinu je u starších pacientů o 30-50 % nižší než u mladších pacientů. Úvodní dávka u starších pacientů má být 50 mg/den. Dávku lze zvyšovat o 50 mg/den až na účinnou dávku v závislosti na klinické odpovědi a individuální snášenlivosti pacienta.

U starších pacientů s depresivní poruchou (MDD) je třeba zahájit dávkování na 50 mg/den po dobu prvních tří dnů, čtvrtý den zvýšit dávku na 100 mg/den a osmý den na 150 mg/den. Je třeba použít nejnižší účinnou dávku a léčbu zahájit dávkou 50 mg/den. Pokud je třeba, na základě individuálního hodnocení pacienta, dávku zvýšit na 300 mg/den, lze tak učinit nejdříve 22. den léčby.

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

### **Pediatrická populace**

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

### **Porucha funkce ledvin**

U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba dávku upravovat.

### **Porucha funkce jater**

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

### **Způsob podání**

Přípravek Kventiax Prolong se podává jednou denně, mimo jídlo. Tablety se polykají celé, nesmí se púlit, kousat ani drtit.

## **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 bod 4.5).

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

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

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost jako přídatná léčba u pacientů s MDD nebyla hodnocena, avšak byla hodnocena dlouhodobá účinnost a bezpečnost u dospělých pacientů v monoterapii (viz bod 5.1).

##### ***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 mánii 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 je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškození 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, pacienti mají být 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 prováděných u dospělých s 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 pečovatelé) mají být upozorněni, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování, a 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 %). V klinických studiích u pacientů s MDD byl výskyt sebevražedného chování pozorovaný u mladých dospělých pacientů (mladších než 25 let) 2,1 % (3/144) pro kvetiapin a 1,3 % (1/75) pro placebo. Populační retrospektivní studie s kvetiapinem při léčbě pacientů s těžkou depresivní poruchou prokázala zvýšené riziko sebepoškození a sebevraždy během užívání kvetiapinu s jinými antidepresivy u pacientů bez anamnézy sebepoškození ve věku od 25 do 64 let.

### ***Metabolické riziko***

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

Podávání kvetiapinu 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 kvetiapinu nebo přerušit léčbu. Příznaky tardivní dyskineze se mohou zhoršit nebo dokonce objevit až po přerušení léčby (viz bod 4.8).

### ***Somnolence a závrat'***

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

### ***Ortostatická hypotenze***

Léčba kvetiapinem 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 pacientů. Proto má být pacientům doporučena zvýšená opatrnost, dokud se neseznámí s možnými účinky léčby.

Zvýšené opatrnosti je třeba při podávání kvetiapinu pacientům s kardiovaskulárními a cerebrovaskulárními onemocněními, 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 záchvaty***

V kontrolovaných klinických studiích nebyl zjištěn rozdíl v incidenci záchvatů mezi pacienty léčenými kvetiapinem nebo placebem. Nejsou dostupné údaje o výskytu záchvatů u pacientů

s anamnézou záchvatů. 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.

### ***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 leukocytů 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, léčena má být podle klinických projevů.

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

### ***Anticholinergní (muskarinové) účinky***

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 přerušování 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 exacerbace diabetu občas doprovázené ketoacidózou nebo kómatem, 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 známky a příznaky hyperglykemie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost). Pacienty s onemocněním diabetes mellitus 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 kvetiapinem 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 kvetiapinu 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 pacientů, u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého intervalu QT, městnavým srdečním selháním, hypertrofií myokardu, hypokalemií a hypomagnesemií (viz bod 4.5).

### ***Kardiomyopatie a myokarditida***

V klinických studiích a v průběhu postmarketingového 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 kvetiapinem 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 nebo exfoliativní dermatitida, horečka, lymfadenopatie a možná eozinofilie, nebo neutrofilie. Většina těchto reakcí se objevila do 4 týdnů po zahájení léčby kvetiapinem, některé reakce DRESS se objevily do 6 týdnů po zahájení léčby kvetiapinem. Pokud se objeví příznaky, které svědčí o těchto závažných kožních nežádoucích reakcích, je třeba okamžitě ukončit léčbu kvetiapinem a zvážit alternativní možnosti léčby.

### ***Vysazení léčby***

Při náhlém ukončení léčby kvetiapinem byly pozorovány akutní příznaky z vysazení, jako jsou insomnie 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***

Kvetiapin 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. Kvetiapin 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 pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Ve dvou 10týdenních placebem kontrolovaných klinických studiích s kvetiapinem 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, mají být před i během léčby kvetiapiinem tyto rizikové faktory rozpoznány a následně mají být uplatněna preventivní opatření.

### ***Pankreatitida***

V klinických studiích a v postmarketingovém období byly hlášeny případy pankreatitidy. V případě postmarketingových hlášení, ačkoli 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. Kombinovaná 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***

*Tablety s prodlouženým uvolňováním 50 mg:*

Tento léčivý přípravek obsahuje 8,44 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá 0,42 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

*Tablety s prodlouženým uvolňováním 150 mg:*

Tento léčivý přípravek obsahuje 14,53 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá 0,73 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

*Tablety s prodlouženým uvolňováním 200 mg:*

Tento léčivý přípravek obsahuje 19,38 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá 0,97 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

*Tablety s prodlouženým uvolňováním 300 mg:*

Tento léčivý přípravek obsahuje 29,06 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá 1,45 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

*Tablety s prodlouženým uvolňováním 400 mg:*

Tento léčivý přípravek obsahuje 23,46 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá 1,17 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g 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.

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 přerušování léčby induktory jaterních enzymů. Vysazování léčby induktory jaterních enzymů musí být vždy postupné, a pokud je třeba, je možné je nahradit léčivými bez indukčního potenciálu (např. natrium-valproát) (viz bod 4.4).

Farmakokinetika kvetiapinu nebyla významně ovlivněna při souběžném podávání antidepressiv 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 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 kombinovanou léčbou ve srovnání s léčbou v monoterapii.

Interakční studie s běžně používanými kardiovaskulárními léčivými přípravky 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 imunoeseje vhodnou chromatografickou metodou.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

###### *První trimestr*

Středně velké množství publikovaných údajů o použití v průběhu těhotenství (tj. 300 – 1000 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 po porodu i v závažnosti. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Proto mají být novorozenci pečlivě monitorováni.

##### Kojení

Na základě velmi omezených údajů z publikovaných zpráv o vylučování kvetiapinu do mateřského mléka u člověka se stupeň exkrece kvetiapinu v terapeutických dávkách nezdá konzistentní. Vzhledem k nedostatku robustních údajů, musí být vždy učiněno rozhodnutí o přerušení kojení nebo přerušení léčby přípravkem Kventiax Prolong s ohledem na prospěch kojení pro dítě a prospěch z léčby pro ženu.

##### Fertilita

Vliv kvetiapinu na fertilitu u člověka nebyl hodnocen. U laboratorních potkanů byly zaznamenány vyšší hladiny prolaktinu, tato pozorování však nejsou přímo relevantní situací u člověka (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

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).

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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 ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Velmi vzácné</b>	<b>Není známo</b>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Snížený hemoglobin <sup>22</sup>	Leukopenie <sup>1, 28</sup> , snížený počet neutrofilů, zvýšení eosinofilů <sup>27</sup>	Neutropenie <sup>1</sup> , trombocytopenie, anémie, snížení počtu trombocytů <sup>13</sup>	Agranulocytóza <sup>26</sup>		
<i>Poruchy imunitního systému</i>			Hypersensitivita (včetně alergických kožních reakcí)		Anafylaktická reakce <sup>5</sup>	
<i>Endokrinní poruchy</i>		Hyperprolaktinémie <sup>15</sup> , snížení celkového T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , snížení volného T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , snížení celkového T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , zvýšení TSH <sup>24</sup>	Snížení volného T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , hypothyreóza <sup>21</sup>		Nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Vzestup sérových triacylglycerolů <sup>10,30</sup> , vzestup hladin celkového cholesterolu (zvláště LDL cholesterolu) <sup>11,30</sup> , snížení HDL cholesterolu <sup>17,30</sup> , zvýšení tělesné hmotnosti <sup>8,30</sup>	Zvýšená chuť k jídlu, zvýšená hladina glukosy až na úroveň hyperglykemických koncentrací <sup>6,30</sup>	Hyponatremie <sup>19</sup> , diabetes mellitus <sup>1,5</sup> Exacerbace již existujícího diabetu	Metabolický syndrom <sup>29</sup>		
<i>Psychiatrické poruchy</i>		Abnormální sny a noční můry, sebevražedné		Somnambulismus a podobné		

		představy sebevražedné chování <sup>20</sup>	a		reakce jako je mluvení ze spaní a syndrom nočního jedlctví	
<i>Poruchy nervového systému</i>	Závrat <sup>4,16</sup> , somnolence <sup>2,16</sup> , bolest hlavy, extrapyramidové symptomy <sup>1,21</sup>	Dysartrie		Záchvaty <sup>1</sup> , syndrom neklidných nohou, tardivní dyskineze <sup>1,5</sup> , synkopa <sup>4,16</sup>		
<i>Poruchy oka</i>		Rozmazané vidění				
<i>Srdeční poruchy</i>		Tachykardie <sup>4</sup> , palpitace <sup>23</sup>		Prodloužení intervalu QT <sup>1,12,18</sup> , bradykardie <sup>32</sup>		Kardiomyopatie, myokarditida
<i>Cévní poruchy</i>		Ortostatická hypotenze <sup>4,16</sup>			Žilní tromboembolismus <sup>1</sup>	Cévní mozková příhoda <sup>33</sup>
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		Dyspnoe <sup>23</sup>		Rinitida		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Sucho v ústech <sup>v</sup>	Zácpa, dyspepsie, zvracení <sup>25</sup>		Dysfagie <sup>7</sup>	Pankreatitida <sup>1</sup> , intestinální obstrukce/ilcus	
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		Zvýšení sérové alaninaminotransferázy (ALT) <sup>3</sup> , zvýšení gama-glutamyltransferázy <sup>3</sup>		Zvýšení sérové aspartátaminotransferázy (AST) <sup>3</sup>	Žloutenka <sup>5</sup> , hepatitida	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>					Angioedém <sup>5</sup> , Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>5</sup>	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>					Rabdomyolýza	
<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 <sup>31</sup>
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>			Sexuální dysfunkce	Priapismus, galaktorea, zvětšení prsů, porucha menstruace		
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Symptom y z vysazení léku (přerušeni) léčby <sup>1,9</sup>	Mírná astenie, periferní edém, podrážděnost, pyrexie		Neuroleptický maligní syndrom <sup>1</sup> , hypotermie		
<i>Vyšetření</i>				Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi <sup>14</sup>		

(<sup>1</sup>) Viz bod 4.4.

(<sup>2</sup>) Může se objevit somnolence, zejména během prvních dvou týdnů léčby, která obvykle vymizí při dalším užívání přípravku.

(<sup>3</sup>) U některých pacientů léčených kvetiapinem 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.

(<sup>4</sup>) Kvetiapin může, stejně jako další antipsychotika vyvolávající blokádu alfa-1 adrenergických receptorů, vyvolat ortostatickou hypotenzi se závratí a tachykardií, a u některých pacientů se synkopou, zejména při úvodní titraci dávky (viz bod 4.4).

(<sup>5</sup>) Výpočet frekvence uvedených nežádoucích účinků byl prováděn pouze z postmarketingových údajů kvetiapinu s okamžitým uvolňováním.

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

(<sup>7</sup>) Zvýšený výskyt dysfagie při podávání kvetiapinu ve srovnání s placebem byl pozorován pouze v klinických studiích u bipolární deprese.

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

(<sup>9</sup>) Následující příznaky z vysazení léku byly nejčastěji pozorovány v krátkodobých placebem kontrolovaných studiích v monoterapii, které hodnotily příznaky z vysazení: insomnie, nauzea, bolest hlavy, průjem, zvracení, závrať a podrážděnost. Incidence těchto nežádoucích účinků významně poklesla po 1 týdnu po vysazení léku.

(<sup>10</sup>) Triacylglyceroly  $\geq 200$  mg/100 ml ( $\geq 2,258$  mmol/l) (u pacientů  $\geq 18$  let) nebo  $\geq 150$  mg/100 ml ( $\geq 1,694$  mmol/l) (u pacientů  $< 18$  let), naměřené alespoň jednou.

(<sup>11</sup>) Cholesterol  $\geq 240$  mg/100 ml ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (u pacientů  $\geq 18$  let) nebo  $\geq 200$  mg/100 ml ( $\geq 5,172$  mmol/l) (u pacientů  $< 18$  let), naměřené alespoň jednou. Velmi často bylo pozorováno zvýšení LDL cholesterolu na  $\geq 30$  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).

(<sup>12</sup>) Viz text níže.

(<sup>13</sup>) Trombocyty  $\leq 100 \times 10^9/l$  naměřené alespoň jednou.

(<sup>14</sup>) Na základě hlášení nežádoucích příhod z klinických studií nebyl zjištěn vztah mezi zvýšenými hladinami sérové kreatinfosfokinázy a neuroleptickým maligním syndromem.

(<sup>15</sup>) Hladiny prolaktinu (pacienti  $> 18$  let):  $> 20$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 869,56$  pmol/l) u mužů;  $> 30$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 1304,34$  pmol/l) u žen, naměřené kdykoliv.

(<sup>16</sup>) Může vést k pádům.

(<sup>17</sup>) HDL cholesterol:  $< 40$  mg/100 ml (1,025 mmol/l) u mužů;  $< 50$  mg/100 ml (1,282 mmol/l) u žen naměřené kdykoliv.

(<sup>18</sup>) Výskyt pacientů, u kterých nastal posun intervalu QTc z  $< 450$  ms na  $\geq 450$  ms s prodloužením  $\geq 30$  ms. V placebem kontrolovaných klinických studiích s kvetiapinem je průměrná změna a výskyt pacientů s posunem na klinicky významnou úroveň podobná u kvetiapinu a placeba.

(<sup>19</sup>) Posun z  $> 132$  mmol/l na  $\leq 132$  mmol/l naměřený alespoň jednou.

(<sup>20</sup>) Případy sebevražedných představ a sebevražedného chování byly hlášeny v průběhu léčby kvetiapinem nebo krátce po přerušení léčby (viz body 4.4 a 5.1).

(<sup>21</sup>) Viz bod 5.1.

(<sup>22</sup>) Snížená hladina hemoglobinu  $\leq 13$  g/100 ml (8,07 mmol/l) u mužů,  $\leq 12$  g/100 ml (7,45 mmol/l) u žen alespoň při jednom vyšetření bylo nalezeno u 11 % pacientů užívajících kvetiapin ve všech klinických studiích včetně otevřené fáze. U těchto pacientů byla průměrná maximální hodnota snížení hemoglobinu naměřená kdykoliv -1,50 g/100 ml.

(<sup>23</sup>) Tato hlášení se často vyskytovala v souvislosti s hlášením tachykardie, závratě, ortostatické hypotenze a/nebo probíhajícího srdečního/respiračního onemocnění.

(<sup>24</sup>) Na podkladě posunu od normálních hodnot na počátku studie až k potenciálně klinicky závažným hodnotám kdykoliv ve všech studiích. Posun u celkového T<sub>4</sub>, volného T<sub>4</sub>, celkového T<sub>3</sub> a volného T<sub>3</sub> je definován jako  $< 0,8$  krát dolní mez normálních hodnot (pmol/l) a posun u TSH  $> 5$  MJ/l naměřené kdykoliv.

(<sup>25</sup>) Na podkladě zvýšené frekvence zvracení u starších pacientů ( $\geq 65$  let).

(<sup>26</sup>) 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 kvetiapinem (viz bod 4.4).

(<sup>27</sup>) 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.

(<sup>28</sup>) 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  $\leq 3 \times 10^9$  buněk/l naměřený kdykoliv.

(<sup>29</sup>) Na základě hlášení nežádoucí příhody metabolický syndrom ze všech klinických studií s kvetiapinem.

(<sup>30</sup>) 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).

(<sup>31</sup>) Viz bod 4.6.

(<sup>32</sup>) Může se objevit na počátku léčby a může být doprovázena hypotenzí a/nebo synkopou. Frekvence

je odvozena od hlášení bradykardie a příbuzných příhod ve všech klinických studiích s kvetiapinem.  
(<sup>33</sup>) Na základě jedné retrospektivní nerandomizované epidemiologické studie.

Při podávání neuroleptik byly hlášeny případy prodloužení intervalu QT, komorových arytmí, náhlého nevysvětlitelného úmrtí, srdeční zástavy a torsade 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 kvetiapinem, které se vyskytují s vyšší frekvencí než u dospělých nebo nebyly u dospělých pozorovány**

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 ( $< 1/10\,000$ ).

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

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

(<sup>2</sup>) Na základě posunů nad klinicky významné koncentrace (převzato podle kritérií „National Institutes of Health“) nebo zvýšení >20 mmHg pro systolický tlak nebo >10 mmHg pro diastolický tlak kdykoliv v průběhu dvou krátkodobých (3-6 týdnů) placebem kontrolovaných klinických studií u dětí a dospívajících.

(<sup>3</sup>) Poznámka: Frekvence odpovídá frekvenci u dospělých, ale může být spojena s jinými klinickými důsledky u dětí a dospívajících ve srovnání s dospělými.

(<sup>4</sup>) 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

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

V případě předávkování kvetiapinem v lékové formě s prodlouženým uvolňováním dochází

ke zpoždění maxima sedace, maxima tachykardie a k prodloužení zotavovací fáze ve srovnání s lékovou formou s okamžitým uvolňováním kvetiapinu.

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

#### Léčba předávkování

Neexistuje 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 anticholinergním syndromem léčeni fyzostigminem v dávce 1-2 mg (za kontinuálního monitorování EKG). Nejde o standardně doporučovanou 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 blokádě alfa receptorů kvetiapinem.

V případě předávkování kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním dochází ve srovnání s předávkováním kvetiapinem s okamžitým uvolňováním ke zpoždění vrcholné sedace a vrcholového pulsu a prodloužení zotavení.

V případě předávkování kvetiapinem v lékové formě s prodlouženým uvolňováním byla hlášena tvorba bezoárů v žaludku a doporučuje se provést vhodné diagnostické zobrazení za účelem správné péče o pacienta. Rutinní výplach žaludku nemusí být účinný při odstraňování bezoáru kvůli jeho lepkavé gumu připomínající konzistenci.

V některých případech bylo úspěšně provedeno endoskopické odstranění farmakobezoáru.

Přísný 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 (5HT<sub>2</sub>) a dopaminové D<sub>1</sub> a D<sub>2</sub> receptory. Na podkladě této kombinace receptorového antagonismu s vyšší selektivitou pro 5HT<sub>2</sub> oproti D<sub>2</sub> 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<sub>1A</sub> 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 D<sub>2</sub> 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 D<sub>2</sub> receptorů. Při užití dávek dostatečně blokujících D<sub>2</sub> 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**

Účinnost kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním při léčbě pacientů, kteří splňovali kritéria DSM-IV pro schizofrenii, byla prokázána v klinické studii kontrolované placebem, trvající 6 týdnů, a dále v klinické „switch“ studii kontrolované aktivní léčbou (kvetiapin s okamžitým uvolňováním – kvetiapin s prodlouženým uvolňováním) u klinicky stabilizovaných ambulantních pacientů se schizofrenií.

Primárním cílovým parametrem v placebem kontrolované klinické studii byla změna celkového skóre ve škále PANSS mezi výchozí hodnotou a konečnou hodnotou. Kvetiapin s prodlouženým uvolňováním v dávkách 400 mg denně, 600 mg denně a 800 mg denně prokázal statisticky významné zlepšení psychotických symptomů ve srovnání s placebem. Účinek po dávkách 600 mg a 800 mg byl větší než po dávce 400 mg.

V 6týdenní „switch“ studii kontrolované aktivní léčbou bylo primárním cílovým parametrem účinnosti zjistit podíl pacientů, kde nebylo dosaženo účinku, tj. pacientů, kteří přerušili léčbu v důsledku neúčinnosti léčby nebo jejichž skóre ve škále PANSS se zvýšilo o 20 % a více od randomizace do kterékoliv další návštěvy. U pacientů stabilizovaných na 400 mg až 800 mg kvetiapinu s okamžitým uvolňováním denně byla účinnost zachována i po převedení na ekvivalentní denní dávku kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním podávanou jednou denně.

V dlouhodobé studii u pacientů se stabilní schizofrenií, kterým byla podávána udržovací dávka kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním po dobu 16 týdnů, byl kvetiapin s prodlouženým uvolňováním účinnější než placebo při hodnocení prevence relapsů. Odhadované riziko relapsu po šesti měsících léčby bylo 14,3 % ve skupině kvetiapin s prodlouženým uvolňováním a 68,2 % ve skupině placebo. Průměrná podávaná dávka byla 669 mg. S léčbou kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním po dobu až 9 měsíců (medián 7 měsíců) nebyla spojena žádná další bezpečnostní rizika. Zejména se jedná o nežádoucí účinky související s EPS a nárůst tělesné hmotnosti, které neměly rostoucí tendenci s prodloužením léčby kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním.

#### **Bipolární porucha**

Kvetiapin v monoterapii vykázal vyšší účinnost než placebo ve snížení manických symptomů

ve 3. a 12. týdnu ve dvou klinických studiích při léčbě středně závažné až závažné manické epizody. Účinnost kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním byla dále demonstrována ve srovnání s placebem v další 3týdenní studii. Kvetiapin s prodlouženým uvolňováním byl podáván v dávkovém rozmezí 400 až 800 mg/den a průměrná dávka byla přibližně 600 mg/den. Údaje o podávání kvetiapinu v kombinaci s divalproxem nebo lithiem u akutní středně závažné až závažné manické epizody v týdnu 3 a 6 jsou omezené, avšak kombinovaná léčba je dobře tolerována. Údaje ukazují na aditivní účinek 3. týden léčby. Druhá studie nepotvrdila aditivní účinek 6. týden léčby.

V klinické studii u pacientů s depresivní epizodou u bipolární poruchy I nebo II prokázal kvetiapin s prodlouženým uvolňováním v dávce 300 mg/den vyšší účinnost než placebo ve snížení celkového skóre podle MADRS.

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 kvetiapinu na depresivní symptomy, nikoliv však na manické symptomy.

Ve dvou klinických studiích zaměřených na prevenci rekurence byl hodnocen kvetiapin v kombinaci se stabilizátory nálady u pacientů s manickou, depresivní nebo smíšenou epizodou. Kombinace s kvetiapinem byla superiorní k monoterapii stabilizátory nálady v prodloužení času do rekurence jakékoliv epizody (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 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) činil 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 manickou, depresivní nebo smíšenou epizodou byl kvetiapin superiorní k placebo v prodloužení doby do objevení se jakékoliv epizody (manické, smíšené nebo depresivní) u pacientů s bipolární poruchou typu I. Počet pacientů s výskytem epizody byl ve skupině s kvetiapinem 91 (22,5 %), ve skupině s placebem 208 (51,5 %) a ve skupině s lithiem 95 (26,1 %). Nezdá se, že by převod na lithium ve srovnání s pokračující léčbou kvetiapinem u pacientů, kteří reagovali na kvetiapin, byl spojen s delší dobou do rekurence epizody.

### **Depresivní epizody v rámci depresivní poruchy (MDD)**

Ve dvou krátkodobých (6týdenní) klinických studiích byli zařazeni pacienti, kteří neodpovídali adekvátně na alespoň jednu antidepresivní léčbu. Kvetiapin s prodlouženým uvolňováním podáváný v dávkách 150 mg a 300 mg jako doplněk ke stávající antidepresivní léčbě (amitriptylin, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin nebo venlafaxin) prokázal vyšší účinnost než samotná léčba antidepresivy ve snižování symptomů deprese měřenou jako zlepšení celkového skóre podle MADRS (průměrná změna měřená metodou nejmenších čtverců oproti placebo byla 2-3,3 bodu).

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost u pacientů s depresivní poruchou (MDD) nebyla v uspořádání přídatné léčby hodnocena, avšak u dospělých pacientů byla hodnocena dlouhodobá účinnost

a bezpečnost v monoterapii (viz níže).

Následující studie byly provedeny s kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním v monoterapii, avšak kvetiapin s prodlouženým uvolňováním je indikován k použití pouze jako přídatná léčba.

Ve třech ze čtyř krátkodobých studií (do 8 týdnů) monoterapie u pacientů s depresivní poruchou prokázal kvetiapin s prodlouženým uvolňováním 50 mg, 150 mg a 300 mg/den vyšší účinnost než placebo ve snižování depresivních symptomů měřených jako zlepšení celkového skóre u pacientů s depresivní poruchou ve škále podle Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (průměrná změna měřená metodou nejmenších čtverců oproti placebo byla 2-4 body).

V klinické studii monoterapie zaměřené na prevenci relapsu byli pacienti s depresivní epizodou stabilizováni v otevřené fázi studie kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním po dobu alespoň 12 týdnů a dále randomizováni do skupiny, které byl podáván kvetiapin s prodlouženým uvolňováním jednou denně nebo placebo po dobu až 52 týdnů. Průměrná dávka kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním v průběhu randomizované fáze studie byla 177 mg/den. Výskyt relapsu byl 14,2 % u pacientů léčených kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním a 34,4 % u pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

V krátkodobé (9týdenní) studii u starších pacientů (66 až 89 let) s depresivní poruchou bez demence vykázal kvetiapin s prodlouženým uvolňováním s flexibilním dávkováním v rozmezí 50 mg až 300 mg denně vyšší účinnost než placebo ve snižování depresivních symptomů podle celkového zlepšení skóre ve škále MADRS (průměrná změna LS oproti placebo -7,54). V této studii dostávali pacienti randomizováni do skupiny s kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním 50 mg/den 1. až 3. den, dávka mohla být zvýšena na 100 mg/den 4. den, 150 mg/den 8. den a až na 300 mg/den v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti. Průměrná dávka kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním byla 160 mg/den. Snášenlivost kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním jednou denně byla, až na výskyt extrapyramidových symptomů (viz bod 4.8 a „Klinická bezpečnost“ níže), u starších pacientů srovnatelná se snášenlivostí pozorovanou u dospělých (18 – 65 let). Podíl randomizovaných pacientů starších než 75 let byl 19 %.

### **Klinická bezpečnost**

V krátkodobých placebem kontrolovaných studiích u schizofrenie a bipolární mánie byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů podobný jako u placebo (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 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 monoterapie u depresivní poruchy byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 5,4 % pro kvetiapin s prodlouženým uvolňováním a 3,2 % pro placebo. V krátkodobé placebem kontrolované klinické studii monoterapie 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 fixovanými dávkami (50 mg/den až 800 mg/den) (délka trvání od 3 až 8 týdnů) byl průměrný nárůst tělesné hmotnosti pacientů léčených kvetiapinem v rozmezí od 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  $\geq 7$  %, 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 6týdenní randomizované studii s lithiem v kombinaci s kvetiapiinem s prodlouženým uvolňováním vs. placebo v kombinaci s kvetiapiinem s prodlouženým uvolňováním u dospělých pacientů s akutní mání se prokázalo, že kombinace kvetiapiinu s prodlouženým uvolňováním a lithiem vede k častějším nežádoucím účinkům (63 % vs. 48 % u kvetiapiinu 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 kvetiapiinem s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s lithiem (12,7 %) ve srovnání se skupinou s kvetiapiinem 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 ( $\geq 7$  %) 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 kvetiapiin, následovanou randomizovanou fází, v průběhu které byli pacienti randomizováni do větve s kvetiapiinem 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 související 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 monoterapie 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 hypothyreózy. 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 %) ve srovnání s risperidonom (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, 13 až 17 let). Z obou studií byli vyřazeni pacienti, kteří neodpovídali na

kvetiapin. Léčba kvetiapinem 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 kvetiapin 400 mg/den a -6,56 pro kvetiapin 600 mg/den. Podíl pacientů odpovídajících na léčbu (zlepšení YMRS  $\geq 50$  %) byl 64 % pro kvetiapin 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 kvetiapin 400 mg/den a -9,29 pro kvetiapin 800 mg/den. Ani režim s nízkou dávkou (400 mg/den), ani vysokou dávkou (800 mg/den) kvetiapinu nebyl superiorní k placebu s ohledem na podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi definované jako pokles o  $\geq 30$  % oproti bazální hodnotě v celkovém skóre PANNS. 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 kvetiapinu v monoterapii.

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

### **Klinická bezpečnost**

V krátkodobých pediatrických klinických studiích s kvetiapinem popsány 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  $\geq 7$  % 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 placeba 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 otevřené fáze akutních studií (n = 380 pacientů) s kvetiapinem 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 kvetiapinem po dobu alespoň 26 týdnů splnilo toto kritérium.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### **Absorpce**

Kvetiapin se po perorálním podání dobře vstřebává. Maximální plazmatické koncentrace kvetiapinu a norkvetiapinu je po podání kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním dosaženo přibližně za 6 hodin ( $T_{max}$ ). Maximální molární koncentrace aktivního metabolitu norkvetiapinu v ustáleném stavu dosahují 35 % koncentrací kvetiapinu.

Farmakokinetika kvetiapinu a norkvetiapinu je lineární a přímo úměrná podané dávce pro dávky až 800 mg jednou denně. Plocha pod křivkou (AUC) pro kvetiapin s prodlouženým uvolňováním jednou denně je srovnatelná s příslušnými údaji pro kvetiapinem s okamžitým uvolňováním podávaný dvakrát denně, avšak maximální plazmatická koncentrace ( $C_{max}$ ) je v ustáleném stavu o 13 % nižší. Srovnáním koncentrací norkvetiapinu u kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním a kvetiapinu s okamžitým uvolňováním bylo zjištěno, že AUC norkvetiapinu je o 18 % nižší.

Ve studii zkoumající vliv složení stravy na biologickou dostupnost kvetiapinu bylo zjištěno, že potrava s vysokým obsahem tuku statisticky významně zvyšuje  $C_{max}$  a AUC pro kvetiapin s prodlouženým uvolňováním, tj. o 50 %, resp. 20 %. Není možné vyloučit, že potrava s vysokým obsahem tuku může mít na biologickou dostupnost kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním ještě vyšší vliv. Lehká strava neměla významný vliv na  $C_{max}$  a AUC kvetiapinu. Doporučuje se podávat kvetiapin s prodlouženým uvolňováním jednou denně mimo jídlo.

#### Distribuce

Kvetiapin se asi z 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.

Výzkumy prováděné *in vitro* ukázaly, že hlavním enzymem, který se podílí na metabolismu kvetiapinu zprostředkovaném cytochromem P450, je CYP3A4. Norkvetiapin je primárně tvořen a eliminován cestou CYP3A4.

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 léčivých přípravků 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 a je asi 7 hodin a norkvetiapinu asi 12 hodin. Přibližně 73 % radioaktivně značené látky se vyloučí močí a 21 % stolicí. V moči nebo stolici je možno nalézt méně než 5 % celkové radioaktivity představující původní látku v nezměněné formě. 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 pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) je průměrná clearance kvetiapinu asi o 25 % nižší, ale individuální hodnoty clearance mohou být v rozmezí hodnot zdravých jedinců.

##### Porucha funkce jater

Průměrná plazmatická clearance kvetiapinu se snižuje o přibližně 25 % u pacientů se známou poruchou funkce jater (stabilizovaná alkoholická 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 může být nutné snížení dávky (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 s okamžitým uvolňováním 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. o 14 % u dospívajících (13-17 let) ve srovnání s dospělými.

Nejsou dostupné údaje pro kvetiapin s prodlouženým uvolňováním u dětí a dospívajících.

### 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 expozičních, 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 leukocytů a erytrocytů. U psů byla pozorována změna opacity oční čočky a katarakta (katarakta/opacita oční čočky viz bod 5.1).

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

Ve studii fertility u 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 člověka, neboť existují mezidruhové rozdíly v hormonální kontrole reprodukce.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### *Jádro tablety*

Hypromelosa

Monohydrát laktosy

Mikrokrystalická celulóza

Dihydrát natrium-citrátu - pouze v tabletách s prodlouženým uvolňováním o síle 50 mg a 400 mg

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného - pouze v tabletách s prodlouženým uvolňováním o síle 150 mg, 200 mg a 300 mg

Magnesium-stearát

#### *Potahová vrstva tablet s prodlouženým uvolňováním o síle 50 mg a 400 mg*

Hypromelosa

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 400

#### *Potahová vrstva tablet s prodlouženým uvolňováním o síle 150 mg*

Polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3000

Mastek

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

*Potahová vrstva tablet s prodlouženým uvolňováním o síle 200 mg a 300 mg*

Polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3000

Mastek

Žlutý oxid železitý (E 172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

OPA/Al/PVC/Al blistr

Velikosti balení: 10, 30, 50, 60, 90 a 100 tablet s prodlouženým uvolňováním.

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**

50 mg: 68/571/15-C

150 mg: 68/064/15-C

200 mg: 68/065/15-C

300 mg: 68/066/15-C

400 mg: 68/780/16-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace:

50 mg: 9. 12. 2015

150 mg, 200 mg a 300 mg: 11. 2. 2015

400 mg: 5. 9. 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 3. 5. 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

2. 12. 2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).