

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Hedonin 25 mg potahované tablety
Hedonin 100 mg potahované tablety
Hedonin 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Hedonin 25 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje kvetiapin-fumarát odpovídající 25 mg kvetiapinu.

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 1 mg monohydrátu laktózy a 0,07 mg lecitinu (sójového) (viz bod 4.4)

Hedonin 100 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje kvetiapin-fumarát odpovídající 100 mg kvetiapinu.

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 4 mg monohydrátu laktózy a 0,21 mg lecitinu (sójového) (viz bod 4.4)

Hedonin 200 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje kvetiapin-fumarát odpovídající 200 mg kvetiapinu.

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 8 mg monohydrátu laktózy a 0,42 mg lecitinu (sójového) (viz bod 4.4)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Hedonin 25 mg: Broskvově zbarvené, kulaté, bikonvexní potahované tablety.

Hedonin 100 mg: Žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně*.

Hedonin 200 mg: Bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety.

* Tablety lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hedonin je indikován:

- k léčbě schizofrenie
- k léčbě bipolární poruchy zahrnující:
 - středně těžké až těžké manické epizody bipolární poruchy
 - depresivní epizody u bipolární poruchy

- prevenci rekurence manické nebo depresivní epizody u pacientů s bipolární poruchou, kteří dříve reagovali na léčbu kvetiapiinem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Dospělí:

K léčbě schizofrenie

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

K léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod bipolární poruchy

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

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

K léčbě depresivních epizod u bipolární poruchy

Hedonin se podává jednou denně na noc. Celková denní dávka pro první čtyři dny léčby je 50 mg (1. den), 100 mg (2. den), 200 mg (3. den), 300 mg (4. den). Doporučená denní dávka je 300 mg. V klinických studiích nebyl prokázán dodatečný prospěch z léčby ve skupině 600 mg ve srovnání se skupinou 300 mg (viz bod 5.1). Jednotliví pacienti mohou mít prospěch z dávky 600 mg. Dávky vyšší než 300 mg by měly 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 manické, smíšené nebo depresivní epizody bipolární poruchy by pacienti, kteří odpovídali na léčbu kvetiapiinem při akutní léčbě bipolární poruchy, měli pokračovat v léčbě se stejnou dávkou. Dávka by měla být upravena podle klinické odezvy a snášenlivosti u jednotlivých pacientů v dávkovém rozmezí 300 až 800 mg/den ve dvou denních dávkách. Je důležité, aby se při udržovací léčbě užívala nejnižší účinná dávka.

Starší pacienti:

Při podávání přípravku Hedonin starším lidem, stejně jako u ostatních antipsychotik, je třeba zvýšené opatrnosti, zejména při úvodní titraci dávky. Dávku je třeba zvyšovat pomaleji a celková denní terapeutická dávka má být v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti

pacienta nižší než u mladších osob. Průměrná plazmatická clearance kvetiapinu je u starších osob o 30-50 % nižší než u mladších pacientů.

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

Pediatrická populace

Nedoporučuje se podávat Hedonin 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 Hedonin opatrně u pacientů s poruchou funkce jater, zejména při úvodní titraci dávky. Dávkování u pacientů se známou poruchou funkce jater by mělo začínat na dávce 25 mg/den. Dávku je třeba v závislosti na klinické odpovědi a individuální snášenlivosti pacienta zvyšovat o 25-50 mg/den, až je dosaženo účinné dávky.

Způsob podání

Perorální použití.

Hedonin se podává s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

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

Hypersenzitivita na arašidy nebo soju (viz bod 4.4)

Současné podávání inhibitorů cytochromu P4503A4, 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 kvetiapin má několik indikací, je třeba zvážit bezpečnostní profil přípravku s ohledem na individuální diagnózu pacienta a podávanou dávku.

Pediatrická populace

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

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

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

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení:

Deprese u bipolární poruchy je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy (příhod spojených se sebevraždou). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významné remisi. Jelikož se zlepšení nemusí projevit během několika prvních nebo dalších týdnů léčby, měli by pacienti 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 by měl 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 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 na dospělých trpících psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy.

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

V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s 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 %).

Metabolické riziko

Vzhledem k riziku zhoršování metabolického profilu zahrnujících změny v tělesné hmotnosti, glykémii (viz hyperglykémie) a lipidech pozorovaného v klinických studiích, je třeba u pacienta vyšetřit metabolické parametry na počátku léčby a změny těchto parametrů pravidelně kontrolovat v průběhu léčby. Zhoršení těchto parametrů by mělo být adekvátně klinicky řešeno (viz též bod 4.8).

Extrapyramidové symptomy (EPS):

V placebem kontrolovaných klinických studiích u dospělých pacientů s depresivní epizodou v rámci bipolární poruchy, kterým byl podáván kvetiapin, byl výskyt EPS vyšší ve srovnání s placebem (viz body 4.8 a 5.1).

Podávání kvetiapinu je spojeno s vývojem akathisie, která je charakterizována subjektivně nepříjemným nebo úzkostným neklidem a potřebou stále se pohybovat, což postiženému znemožňuje sedět nebo stát v klidu. Nejčastěji se tento syndrom objevuje v několika prvních týdnech léčby. Zvyšování dávky u pacientů s tímto syndromem 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 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 souvisejícími závratěmi (viz bod 4.8). Podobně jako somnolence se tyto příznaky objevují při úvodní titraci dávky. Mohou zvýšit frekvenci náhodného poranění (pádu), zvláště u starších lidí. Proto má být pacientům doporučeno, aby byli zvýšeně opatrní, dokud se neseznámí s možnými účinky léčby.

Zvýšené opatrnosti je třeba při podávání přípravku Hedonin pacientům s kardiovaskulárními a cerebrovaskulárními chorobami, nebo jinými stavy spojenými s rizikem rozvoje hypotenze. Pokud se objeví ortostatická hypotenze, je třeba snížit dávku nebo titrovat dávku pomaleji, zvláště u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním.

Syndrom spánkové apnoe

U pacientů užívajících kvetiapin byl hlášen výskyt syndromu spánkové apnoe. Pacienti, kteří zároveň užívají léky tlumící centrální nervový systém a kteří mají v anamnéze spánkové apnoe nebo jsou vystaveni jeho zvýšenému riziku, např. obézní pacienti, pacienti s nadváhou či muži, mají kvetiapin užívat se zvýšenou opatrností.

Epileptické paroxysmy:

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

Neuroleptický maligní syndrom:

Neuroleptický maligní syndrom je dáván do souvislosti s antipsychotickou léčbou, včetně léčby kvetiapinem (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 kvetiapinem 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 bílých krvinek a poléková neutropenie v anamnéze. V některých případech se však objevila i u pacientů bez existujících rizikových faktorů. Léčbu kvetiapiinem je třeba přerušit u pacientů s počtem neutrofilů $< 1,0 \times 10^9/l$. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky infekce a pravidelně kontrolovat počet neutrofilů (dokud nepřesáhnou hodnotu $1,5 \times 10^9/l$) (viz bod 5.1).

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

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

Anticholinergní (muskarinové) účinky

Norkvetiapiin, aktivní metabolit kvetiapiinu, má střední až silnou afinitu k několika subtypům muskarinových receptorů. To přispívá k nežádoucím účinkům anticholinergního typu, je-li kvetiapiin užíván v doporučených dávkách, je-li užíván současně s jinými anticholinergními léky a při předávkování. Kvetiapiin má být užíván s opatrností u pacientů užívajících léky s anticholinergními (muskarinovými) účinky. Kvetiapiin má být užíván s opatrností u pacientů se současnou diagnózou nebo předchozí anamnézou retence moči, klinicky významné hypertrofie prostaty, střevní neprůchodnosti nebo podobných stavů, zvýšeného nitroočního tlaku nebo glaukomu s uzavřeným úhlem (viz body 4.5, 4.8, 4.9 a 5.1).

Interakce

Viz též bod 4.5.

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

Tělesná hmotnost

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

Hyperglykémie

Během léčby kvetiapiinem byla vzácně hlášena hyperglykémie a/nebo exacerpace diabetu občas doprovázené ketoacidózou nebo komatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.8).

V některých případech byl hlášen předcházející nárůst tělesné hmotnosti, což může být predisponující faktor. Doporučuje se vhodné klinické monitorování v souladu s používanými

postupy antipsychotické léčby. U pacientů léčených antipsychotiky, včetně kvetiapinu, je třeba sledovat projevy a příznaky hyperglykémie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost). Pacienty s diabetes mellitus nebo rizikovými faktory pro diabetes mellitus je třeba pravidelně kontrolovat s ohledem na zhoršení kontroly glykémie. Je třeba pravidelně kontrolovat tělesnou hmotnost.

Lipidy

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

Prodloužení intervalu QT

V klinickém hodnocení a při použití v souladu se Souhrnem údajů o přípravku nedocházelo k trvalému prodloužení absolutní hodnoty intervalu QT. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení intervalu QT při použití terapeutických dávek (viz bod 4.8) a při předávkování (viz bod 4.9). Podobně jako u jiných antipsychotik je potřebná opatrnost při předepisování kvetiapinu pacientům s kardiovaskulárním onemocněním nebo s rodinnou anamnézou prodloužení intervalu QT. Stejná opatrnost je potřebná při předepisování kvetiapinu s léčivý, která prodlužují QT interval, nebo s neuroleptiky, zvláště u starších lidí, u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého intervalu QT, městnavým srdečním selháním, hypertrofií myokardu, hypokalemií a hypomagnesemií (viz bod 4.5).

Kardiomyopatie a myokarditida

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

Závažné kožní nežádoucí reakce

Během léčby kvetiapinem byly velmi vzácně hlášeny závažné nežádoucí kožní účinky (SCARs), zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN), akutní generalizovanou exantematózní pustulózu (AGEP), erythema multiforme (EM) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Závažné nežádoucí kožní účinky se obvykle vyskytují jako jeden nebo více následujících příznaků: rozsáhlá kožní vyrážka, která může být svědivá nebo doprovázená pustulami, exfoliativní dermatitida, horečka, lymfadenopatie a možná eozinofilie nebo neutrofilie. Většina těchto reakcí se objevila do 4 týdnů od zahájení léčby kvetiapinem, některé DRESS reakce se objevily do 6 týdnů od zahájení léčby kvetiapinem. Pokud se vyskytnou známky a příznaky nasvědčující vzniku těchto závažných kožních reakcí, musí se kvetiapin okamžitě vysadit a zvážit jiná léčba.

Vysazení léčby

Při náhlém ukončení léčby kvetiapinem byly pozorovány akutní příznaky z vysazení jako nespavost, nauzea, bolest hlavy, průjem, zvracení, závratě a podrážděnost. Doporučuje se postupné vysazování po dobu nejméně 1 až 2 týdnů (viz bod 4.8).

Psychóza u starších pacientů s demencí

Kvetiapin není schválen k léčbě psychózy u starších pacientů s demencí.

V randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s demencí bylo pozorováno 3násobně zvýšené riziko cerebrovaskulárních nežádoucích účinků u některých atypických antipsychotik. Mechanismus 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 demencí mají zvýšené riziko úmrtí ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Ve dvou 10týdenních placebem kontrolovaných klinických studiích s kvetiapiinem a se stejnou populací pacientů (n = 710; průměrný věk: 83 let; rozmezí: 56-99 let) byla incidence mortality ve skupině léčené kvetiapiinem 5,5 % oproti 3,2 % ve skupině s placebem. Pacienti v těchto studiích umírali z různých důvodů obvyklých v této populaci.

Starší pacienti s Parkinsonovou chorobou (PD)/parkinsonismem

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

Dysfagie

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

Pankreatitida

V klinických studiích a v poregistračním období byly hlášeny případy pankreatitidy. V případech poregistračních hlášení, i když ne všechny případy byly komplikovány rizikovými faktory, se u mnoha pacientů projeví příznaky, které jsou spojovány s pankreatitidou, např. zvýšené triglyceridy (viz bod 4.4), žlučnickové kameny nebo konzumovali alkohol.

Další informace

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

Nesprávné použití a zneužití

Byly hlášeny případy nesprávného použití a zneužití. Kvetiapin má být předepisován s opatrností pacientům, kteří mají v anamnéze sklon k alkoholismu nebo zneužívání drog.

Laktóza

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

Lecitin

Hedonin obsahuje lecitin získaný ze sóji a může obsahovat sójové bílkoviny. Proto může být (sójový) lecitin alergenní pro pacienty, kteří jsou hypersenzitivní na sóju.

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.

Pozornost má být věnována léčbě pacientů, kteří užívají další léky 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 současné podávání kvetiapinu (dávka 25 mg) a ketokonazolu (inhibitor CYP3A4) k 5 až 8násobnému zvýšení AUC pro kvetiapin. Na podkladě tohoto zjištění je současné 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 současné 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. Současné podávání kvetiapinu a fenytoinu (další induktor mikrosomálních jaterních enzymů) vedlo ke zvýšení clearance kvetiapinu o asi 450 %. O zahájení léčby kvetiapinem u pacientů, kteří užívají induktory jaterních enzymů, lze uvažovat pouze tehdy, pokud je lékař přesvědčen, že prospěch z léčby kvetiapinem převáží nad riziky, která vyplývají z přerušení léčby induktory jaterních enzymů. Vysazování léčby induktory jaterních enzymů musí být vždy postupné a pokud je třeba, je možné je nahradit léčivy bez indukčního potenciálu (např. natrium-valproát) (viz bod 4.4).

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

Farmakokinetika kvetiapinu nebyla významně ovlivněna při současném podávání antipsychotik risperidonu nebo haloperidolu. Současné podávání kvetiapinu a thioridazu vedlo ke zvýšení clearance kvetiapinu o asi 70 %.

Farmakokinetika kvetiapinu se nemění při současném podávání cimetidinu.

Farmakokinetika lithia se nemění při současném podávání kvetiapinu.

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

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

Interakční studie s běžně používanými kardiovaskulárními léčivy nebyly provedeny.

Opatrnosti je třeba v případech, kdy se kvetiapin podává současně 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 kvetiapinem. Ovšem na podkladě všech dostupných údajů nelze učinit konečné závěry. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Z tohoto důvodu lze kvetiapin použít v průběhu těhotenství pouze pokud prospěch převažuje nad potenciálními riziky.

Třetí trimestr

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

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

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

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

Frekvence nežádoucích účinků jsou vyjádřeny následovně:

velmi časté:	($\geq 1/10$);
časté:	($\geq 1/100$ až $< 1/10$);
méně časté:	($\geq 1/1000$ až $< 1/100$);
vzácné:	($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$);
velmi vzácné:	($< 1/10\,000$)
není známo:	(z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy krve a lymfatického systému

<i>velmi časté:</i>	snížený hemoglobin ²²
<i>časté:</i>	leukopenie ^{1,28} ; snížený počet neutrofilů, zvýšený počet eosinofilů ²⁷
<i>méně časté:</i>	trombocytopenie, anémie, snížení počtu trombocytů ¹³ , neutropenie ¹
<i>vzácné:</i>	agranulocytóza ²⁶

Poruchy imunitního systému

<i>méně časté:</i>	hypersenzitivita (včetně alergické kožní reakce)
<i>velmi vzácné:</i>	anafylaktická reakce ⁵

Endokrinní poruchy

<i>časté:</i>	hyperprolaktinemie ¹⁵ , snížení celkového T_4 ²⁴ , snížení volného T_4 ²⁴ , snížení celkového T_3 ²⁴ , zvýšení TSH ²⁴
<i>méně časté:</i>	snížení volného T_3 ²⁴ , hypothyreoidismus ²¹
<i>velmi vzácné:</i>	nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)

Poruchy metabolismu a výživy

velmi časté: vzestup sérových triglyceridů^{10,30}, vzestup celkového cholesterolu (zvláště LDL cholesterolu)^{11,30}, snížení HDL cholesterolu^{17,30}, zvýšení tělesné hmotnosti^{8,30}
časté: zvýšená chuť k jídlu, zvýšení glukózy v krvi na úroveň hyperglykemických hladin^{6,30}
méně časté: hyponatrémie¹⁹, diabetes mellitus^{1,5}, exacerbace již existujícího diabetu
vzácné: metabolický syndrom²⁹

Psychiatrické poruchy

časté: abnormální sny a noční můry, sebevražedné idealizace a sebevražedné chování²⁰
vzácné: somnambulismus a podobné reakce jako je mluvení ze spánku a poruchy příjmu potravy spojené se spánkem

Poruchy nervového systému

velmi časté: závratě^{4,16}, somnolence^{2,16}, bolest hlavy, extrapyramidové symptomy^{1, 21}
časté: dysartrie
méně časté: záchvaty křečí¹, syndrom neklidných nohou, tardivní dyskineze^{1,5}, synkopa^{4,16}, stav zmatenosti

Poruchy oka

časté: rozmazané vidění

Srdeční poruchy

časté: tachykardie⁴, palpitace²³
méně časté: bradykardie³², prodloužení intervalu QT^{1,12,18}
není známo: kardiomyopatie, myokarditida

Cévní poruchy

časté: ortostatická hypotenze^{4,16}
vzácné: žilní tromboembolismus¹
není známo: cévní mozková příhoda³³

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

časté: dušnost²³
méně časté: rinitida

Gastrointestinální poruchy

velmi časté: sucho v ústech
časté: zácpa, dyspepsie, zvracení²⁵
méně časté: dysfágie⁷
vzácné: pankreatitida¹, intestinální obstrukce/ileus

Poruchy jater a žlučových cest

časté: zvýšení sérové alanintransaminázy (ALT)³, zvýšení hladin gama-glutamyl-transferázy³
méně časté: zvýšení sérové aspartátaminotransferázy (AST)³
vzácné: žloutenka⁵; hepatitida

Poruchy kůže a podkožní tkáně

velmi vzácné: angioedém⁵, Stevens-Johnsonův syndrom⁵

není známo: toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), poléková vyrážka s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS), kožní vaskulitida

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

velmi vzácné: rabdomyolýza

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: retence moči

Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím

není známo: syndrom z vysazení léku u novorozenců³¹

Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů

méně časté: sexuální dysfunkce

vzácné: priapismus, galaktorea, zvětšení prsů, poruchy menstruace

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

velmi časté: příznaky z vysazení^{1,9}

časté: mírná astenie, periferní edém, podrážděnost, pyrexie

vzácné: neuroleptický maligní syndrom¹, hypotermie

Vyšetření

vzácné: zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi¹⁴

⁽¹⁾ Viz bod 4.4.

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

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

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

⁽⁵⁾ Výpočet frekvence uvedených nežádoucích účinků byl prováděn pouze z peregistračního sledování.

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

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

⁽⁸⁾ Zvýšení tělesné hmotnosti o ≥ 7 % ve srovnání s výchozí tělesnou hmotností. Vyskytuje se zejména v prvních týdnech léčby u dospělých.

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

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

- (11) Cholesterol ≥ 240 mg/100 ml ($\geq 6,2064$ mmol/l) (u pacientů ≥ 18 let) nebo ≥ 200 mg/100 ml ($\geq 5,172$ mmol/l) (u pacientů < 18 let) naměřené alespoň jednou. Velmi často bylo pozorováno zvýšení LDL cholesterolu na ≥ 30 mg/100 ml ($\geq 0,769$ mmol/l). Průměrná změna u pacientů, u kterých nastalo toto zvýšení, byla 41,7 mg/100 ml ($\geq 1,07$ mmol/l).
- (12) Viz text níže.
- (13) Trombocyty $\leq 100 \times 10^9/l$ naměřené alespoň jednou.
- (14) Na základě hlášení nežádoucích příhod z klinických studií nebyl zjištěn vztah mezi zvýšenými hladinami sérové kreatinfosfokinázy a neuroleptickým maligním syndromem.
- (15) Hladiny prolaktinu (pacienti > 18 let): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) u mužů; > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ pmol/l) u žen, naměřené kdykoliv.
- (16) Může vést k pádům.
- (17) HDL cholesterol: < 40 mg/100 ml ($1,025$ mmol/l) u mužů; < 50 mg/100 ml ($1,282$ mmol/l) u žen naměřené kdykoliv.
- (18) Výskyt pacientů, u kterých nastal posun intervalu QTc z < 450 ms na ≥ 450 ms s prodloužením ≥ 30 ms. V placebem kontrolovaných klinických studiích s kvetiapiem je průměrná změna a výskyt pacientů s posunem na klinicky významnou úroveň podobná u kvetiapiu a placeba.
- (19) Posun z > 132 mmol/l na < 132 mmol/l naměřený alespoň jednou.
- (20) Případy sebevražedných idealizací a sebevražedného chování byly hlášeny v průběhu léčby kvetiapiem nebo krátce po přerušení léčby (viz body 4.4 a 5.1).
- (21) Viz bod 5.1.
- (22) Snížená hladina hemoglobinu < 13 g/100 ml ($8,07$ mmol/l) u mužů, < 12 g/100 ml ($7,45$ mmol/l) u žen alespoň při jednom vyšetření byla nalezena u 11 % pacientů užívajících kvetiapiu ve všech klinických studiích včetně otevřené fáze. U těchto pacientů byla průměrná maximální hodnota snížení hemoglobinu naměřená kdykoliv $-1,50$ g/100 ml.
- (23) Tato hlášení se často vyskytovala v souvislosti s hlášením tachykardie, závratě, ortostatické hypotenze a/nebo probíhajícího srdečního/respiračního onemocnění.
- (24) Na podkladě posunu od normálních hodnot na počátku studie až k potenciálně klinicky závažným hodnotám kdykoliv ve všech studiích. Posun u celkového T 4 , volného T 4 , celkového T 3 a volného T 3 je definován jako $< 0,8$ krát dolní mez normálních hodnot (pmol/l) a posun u TSH > 5 mIU/l naměřené kdykoliv.
- (25) Na podkladě zvýšené frekvence zvracení u starších pacientů (≥ 65 let).
- (26) Posun neutrofilů z počáteční hodnoty $\geq 1,5 \times 10^9/l$ na $< 0,5 \times 10^9/l$ naměřené kdykoliv v průběhu léčby u pacientů s těžkou neutropenií ($< 0,5 \times 10^9/l$) a infekcí v průběhu všech klinických studií s kvetiapiem (viz bod 4.4).
- (27) Na základě posunu z normálních hodnot na hodnoty potenciálně klinicky závažné naměřené kdykoliv po období stabilizace ve všech klinických studiích. Posun u eosinofilů je definován jako $> 1 \times 10^9$ buněk/l naměřený kdykoliv.
- (28) Na základě posunu z normálních hodnot na potenciálně klinicky závažné hodnoty naměřené kdykoliv v období po stabilizaci v průběhu všech klinických studií. Posun hodnot leukocytů je definován jako $\leq 3 \times 10^9$ buněk/l naměřený kdykoliv.
- (29) Na základě hlášení nežádoucí příhody metabolický syndrom ze všech klinických studií s kvetiapiem.
- (30) V klinických studiích bylo u některých pacientů pozorováno zhoršení více než jednoho metabolického parametru tělesná hmotnost, glukóza v krvi a lipidy (viz bod 4.4).
- (31) Viz bod 4.6.
- (32) Může se objevit na počátku léčby a může být doprovázena hypotenzí a/nebo synkopou. Frekvence je odvozena od hlášení bradykardie a příbuzných příhod ve všech klinických studiích s kvetiapiem.
- (33) Založeno na retrospektivní nerandomizované epidemiologické studii.

Při podávání neuroleptik byly hlášeny případy prodloužení intervalu QT, komorových arytmií, náhlého nevysvětlitelného úmrtí, srdeční zástavy a torsades de pointes a jsou považovány za skupinové účinky.

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.

Četnost nežádoucích účinků je určena následovně: 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: ($< 1/10\,000$).

Endokrinní poruchy

Velmi časté: Zvýšení hladin prolaktinu¹

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: Zvýšená chuť k jídlu

Poruchy nervového systému

Velmi časté: Extrapiramidové symptomy^{3,4}

Časté: Synkopa

Cévní poruchy

Velmi časté: Zvýšený krevní tlak²

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: Rinitida

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: Zvracení

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: Podrážděnost³

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

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

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

⁽⁴⁾ Viz bod 5.1.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky 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. Předávkování může vyvolat prodloužení intervalu QT, křeče, status epilepticus, rhabdomyolýzu, respirační depresi, retenci moči, zmatenost, delirium a/nebo agitovanost, koma a úmrtí. Riziko účinků předávkování může být vyšší u pacientů se závažným kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze (viz bod 4.4).

Léčba předávkování

Neexistuje specifické antidotum pro kvetiapin. V případě 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 sledování a podpora kardiovaskulárního systému.

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

Přestože nebyla zkoumána prevence absorpce při předávkování, lze při značném předávkování indikovat výplach žaludku, pokud možno měl by být proveden do jedné hodiny po předávkování. 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 adrenalin a dopamin, neboť stimulace beta receptorů může zhoršovat hypotenzi při současné bloádě alfa receptorů kvetiapinem.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antipsychotika, diazepiny, oxazepiny a thiazepiny

ATC kód: N05A H04

Mechanismus účinku:

Kvetiapin je atypické antipsychotikum. Kvetiapin a norkvetiapin, aktivní metabolit kvetiapinu v lidské plazmě, intereagují s celou řadou receptorů pro neurotransmitery. Kvetiapin a norkvetiapin vykazují afinitu k mozkovým serotoninovým (5-HT₂) a dopaminovým D₁ a D₂ receptorům. Tato kombinace receptorového antagonismu s vyšší selektivitou k serotoninovým 5-HT₂ receptorům oproti D₂ receptorům má přispívat ke klinickým antipsychotickým účinkům a nižšímu riziku nežádoucích extrapyramidových symptomů (EPS) u kvetiapinu oproti typickým antipsychotikům. 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 má nízkou nebo nulovou 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 - NET) norkvetiapinem a částečný agonismus na 5HT_{1A} receptoru může přispívat k terapeutické účinnosti přípravku Hedonin 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 jak na základě behaviorálních hodnocení tak elektrofyziologických měření. Kvetiapin zvyšuje koncentraci metabolitů dopaminu, což je neurochemický ukazatel blokády D₂ receptorů.

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

Klinická účinnost:

Schizofrenie

Ve třech klinických placebem kontrolovaných studiích s různými dávkami kvetiapinu, u pacientů se schizofrenií nebyl zjištěn rozdíl v incidenci EPS nebo současného užívání anticholinergik ve skupině léčené kvetiapinem a ve skupině na placebo. Placebem kontrolovaná studie hodnotící léčbu fixní dávkou kvetiapinu v rozmezí 75 až 750 mg/den neprokázala nárůst EPS nebo potřebu současného užívání anticholinergik. Dlouhodobá účinnost kvetiapinu s okamžitým uvolňováním v prevenci relapsů schizofrenie nebyla verifikována v zaslepených klinických studiích. V otevřených klinických studiích u pacientů se schizofrenií byl kvetiapin účinný v udržení klinického zlepšení při pokračující léčbě u pacientů, kteří na počátku reagovali na léčbu, což naznačuje dlouhodobou účinnost.

Bipolární porucha

Ve čtyřech placebem kontrolovaných klinických studiích byl kvetiapin podáván k léčbě středně těžké až těžké manické epizody v dávkách až 800 mg/den. Ve dvou z těchto studií byl kvetiapin podáván v monoterapii a ve dvou v kombinaci s lithiem nebo divalproexem.

Nebyly zjištěny rozdíly v incidenci EPS či nutnosti současně podávat anticholinergika ve skupině na kvetiapinu a ve skupině na placebo.

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

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

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

V klinických studiích, které byly pokračováním dvou předešlých studií u pacientů s depresivní epizodou, kteří reagovali na podávání kvetiapinu s okamžitým uvolňováním v dávce 300 mg nebo 600 mg, byla prokázána dlouhodobá účinnost na depresivní symptomy, nikoliv však na manické symptomy.

Ve dvou klinických studiích zaměřených na prevenci rekurence byl hodnocen kvetiapin v kombinaci se stabilizátory nálady u pacientů s manickou, depresivní nebo smíšenou epizodou. Kombinace s kvetiapinem byla superiorní k monoterapii stabilizátory nálady v prodloužení času do rekurence 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 %). Z porovnání pokračující léčby kvetiapinem a přechodu z léčby kvetiapinem na léčbu lithiem, výsledky naznačují, že u pacientů, kteří reagovali na kvetiapin není pravděpodobně převod na lithium spojen s delší dobou do rekurence příhod nálady.

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

Klinická bezpečnost

V krátkodobých placebem kontrolovaných studiích u schizofrenie a bipolární mánie byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů podobný jako u placeba (schizofrenie: 7,8 % pro kvetiapin a 8,0 % pro placebo; bipolární mánie: 11,2 % pro kvetiapin a 11,4 % pro placebo). Vyšší frekvence extrapyramidových symptomů byla pozorována u pacientů léčených kvetiapinem ve srovnání s těmi, kterým bylo podáváno placebo v krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u MDD (depresivní porucha, klinická/unipolární deprese) a bipolární deprese. V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u bipolární deprese byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 8,9 % pro kvetiapin ve srovnání s 3,8 % pro placebo. V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u depresivní poruchy v monoterapii byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 5,4 % pro kvetiapin s prodlouženým uvolňováním a 3,2 % pro placebo. V krátkodobé placebem kontrolované klinické studii v monoterapii u starších pacientů s depresivní poruchou byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 9,0 % pro kvetiapin s prodlouženým uvolňováním a 2,3 % pro placebo. Jak u bipolární deprese, tak u MDD nepřekročil výskyt jednotlivých nežádoucích příhod (např. akathisie, extrapyramidová porucha, třes, dyskineze, dystonie, neklid, mimovolní svalové kontrakce, psychomotorická hyperaktivita a svalová ztuhlost) 4 % v žádné léčebné skupině.

V krátkodobých placebem kontrolovaných studiích s fixovanými dávkami (50 mg/den až 800 mg/den) (délka trvání 3 až 8 týdnů) byl průměrný nárůst tělesné hmotnosti pacientů léčených kvetiapinem v rozmezí 0,8 kg u denní dávky 50 mg až 1,4 kg u denní dávky 600 mg (s menším nárůstem tělesné hmotnosti u 800 mg denně) ve srovnání s 0,2 kg pro placebo. Podíl pacientů léčených kvetiapinem, u kterých došlo ke zvýšení tělesné hmotnosti o $\geq 7\%$, byl v rozmezí 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 kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním vs placebo v kombinaci s kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním u dospělých pacientů s akutní mánií se prokázalo, že kombinace kvetiapin s prodlouženým uvolňováním a lithium vede k častějším nežádoucím účinkům (63 % vs 48 % u pacientů léčených kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s placebem). Výsledky hodnocení bezpečnosti ukazují na vyšší výskyt extrapyramidových symptomů hlášený u 16,8 % pacientů ve skupině s přidáním lithiem a u 6,6 % pacientů ve skupině s přidáním placebem. Většinou šlo o třes hlášený u 15,6 % pacientů ve skupině s přidáním lithiem a 4,9 % pacientů ve skupině s přidáním placebem. Výskyt somnolence byl vyšší ve skupině v kombinaci s lithiem (12,7 %) ve srovnání se skupinou v kombinaci s placebem (5,5 %). Větší podíl pacientů (8,0 %) ve skupině s přidáním lithiem dále zaznamenal nárůst tělesné hmotnosti ($\geq 7\%$) na konci léčby ve srovnání se skupinou s přidáním placebem (4,7 %).

Dlouhodobější klinické studie k prevenci relapsu (v rozmezí od 4 do 36 týdnů) zahrnovaly otevřenou fázi studie, v průběhu které byl pacientům podáván kvetiapin, následovanou

randomizovanou fází, v průběhu které byli pacienti randomizováni do větve s 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 spojenou s demencí nebyl výskyt cerebrovaskulárních nežádoucích příhod na 100 pacientoroků vyšší u pacientů léčených kvetiapiinem ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo.

Ve všech krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích v monoterapii u pacientů s výchozí hodnotou počtu neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$ byl výskyt alespoň jednoho měření $< 1,5 \times 10^9/l$ 1,9 % u pacientů léčených kvetiapiinem a 1,5 % u pacientů na placebo. Výskyt měření $> 0,5$ až $< 1,0 \times 10^9/l$ byl stejný u pacientů léčených kvetiapiinem a 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 $< 1,5 \times 10^9/l$ 2,9 % a výskyt měření $< 0,5 \times 10^9/l$ byl 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 T3 nebo T4 a TSH v těchto klinických studiích byl vzácný a pozorované změny hladin hormonů štítné žlázy nebyly spojeny s klinickou symptomatologií hypothyreoidismu.

Snížení hladin celkového a volného T4 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 T4 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) 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, věk 13 až 17 let). Z obou studií byli vyřazeni pacienti, kteří neodpovídali na kvetiapiin. Léčba kvetiapiinem byla zahájena dávkou 50 mg/den, druhý den zvýšena na 100 mg/den a dále byla dávka titrována na cílovou dávku (mánie 400-600 mg/den; schizofrenie 400-800 mg/den) vzestupně po 100 mg/den a podávána ve dvou nebo třech rozdělených denních dávkách.

Ve studii s mánií byl rozdíl průměrné změny zjištěný metodou nejmenších čtverců od bazální hodnoty v celkovém skóre YMRS (aktivní léčba minus placebo) -5,21 pro kvetiapin 400 mg/den a -6,56 pro kvetiapin 600 mg/den. Podíl pacientů odpovídajících na léčbu (zlepšení YMRS ≥ 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 s vysokou dávkou kvetiapinu (800 mg/den) nebyl superiorní k placebu s ohledem na podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi definované jako pokles o ≥ 30 % oproti bazální hodnotě v celkovém skóre PANSS. Vyšší dávky měly za následek číselně nižší podíl odpovídajících na léčbu jak u mánie, tak u schizofrenie.

Ve třetí krátkodobé placebem kontrolované klinické studii nebyl u dětí a dospívajících (10-17 let) s bipolární depresí prokázán účinek kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním v monoterapii.

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

Klinická bezpečnost

V krátkodobých pediatrických klinických studiích s kvetiapinem popsanych výše byla frekvence EPS 12,9 % pro kvetiapin a 5,3 % pro placebo ve studii u schizofrenie, 3,6 % pro kvetiapin a 1,1 % pro placebo ve studii u bipolární mánie a 1,1 % pro kvetiapin a 0 % pro placebo ve studii s bipolární depresí. Frekvence zvýšení tělesné hmotnosti o ≥ 7 % ve srovnání s výchozí tělesnou hmotností byla 17 % u aktivní léčby vs. 2,5 % ve skupině s placebem ve studiích se schizofrenií a bipolární mánií a 12,5 % u aktivní léčby vs. 6 % 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 otevřená 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 a intenzivně se metabolizuje. Biologická dostupnost kvetiapinu není významně ovlivněna při podání s jídlem. Maximální molární koncentrace aktivního metabolitu norkvetiapinu v ustáleném stavu dosahují 35 % koncentrací

kvetiapinu. Farmakokinetika kvetiapinu a norkvetiapinu je lineární v celém schváleném dávkovém intervalu.

Distribuce

Kvetiapin se z asi 83 % váže na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

Kvetiapin je intenzivně metabolizován v játrech, po podání radioaktivně značeného kvetiapinu bylo v moči nebo stolici nalezeno méně než 5 % látky v nezměněné formě.

In vitro studie ukázaly, že CYP3A4 je primární enzym, který je odpovědný za metabolismus kvetiapinu zprostředkovaný cytochromem P450. Norkvetiapin je primárně tvořen a eliminován prostřednictvím CYP3A4.

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

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

Eliminace

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

Zvláštní populace

Pohlaví

Farmakokinetika kvetiapinu je stejná u mužů i u žen.

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min/1,73 m²) 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 byla nižší 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 a 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 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 u dětí 10 – 12 let (asi o 62 %, resp. o 49 %) a u dospívajících 13 – 17 let (o 28 %, resp. 14 %) ve srovnání s dospělými.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V sérii studií na genotoxicitu v podmínkách *in vitro* a *in vivo* nebyly zjištěny genotoxické vlastnosti. U laboratorních zvířat byly zjištěny následující odchylky v dávkách, které jsou klinicky relevantní. Tyto odchylky nebyly dosud potvrzeny v dlouhodobých klinických studiích:

U laboratorních potkanů byla zjištěna pigmentová depozita ve štítné žláze, u opic rodu *Cynomolgus* byla pozorována hypertrofie folikulárních buněk štítné žlázy, snížení koncentrace T3 v plazmě, snížená koncentrace hemoglobinu a snížení počtu bílých a červených krvinek a 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 lidí při maximální terapeutické dávce. Relevance těchto nálezů pro člověka není známa.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hedonin 25 mg:

Jádro tablety:

hydrogenfosforečnan vápenatý

monohydrát laktózy

mikrokrystalická celulóza

sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

povidon

magnesium-stearát

Potahová vrstva:

polyvinylalkohol

lecitin
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 3350
mastek
žlutý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)

Hedonin 100 mg:

Jádro tablety:

hydrogenfosforečnan vápenatý
monohydrát laktózy
mikrokrystalická celulóza
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
povidon
magnesium-stearát

Potahová vrstva:

polyvinylalkohol
lecitin
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 3350
mastek
žlutý oxid železitý (E 172)

Hedonin 200 mg:

Jádro tablety:

hydrogenfosforečnan vápenatý
monohydrát laktózy
mikrokrystalická celulóza
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
povidon
magnesium-stearát

Potahová vrstva:

polyvinylalkohol
lecitin
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 3350
mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVDC/Al blistr

Velikost balení:

Hedonin 25 mg:

10, 30, 60 potahovaných tablet

Hedonin 100 mg:

30, 60, 90 potahovaných tablet

Hedonin 200 mg:

30, 60, 90 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Držitel rozhodnutí o registraci:

G.L.Pharma GmbH

Schlossplatz 1

8502 Lannach

Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Hedonin 25 mg: 68/565/07-C

Hedonin 100 mg: 68/566/07-C

Hedonin 200 mg: 68/567/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 9. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 5.12.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 4. 2023