Sp. zn. sukls21456/2024, sukls21484/2024, sukls21493/2024

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Quetiapine Viatris 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Quetiapine Viatris 300 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Quetiapine Viatris 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 200 mg kvetiapinu (jako kvetiapin-fumarát).
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 300 mg kvetiapinu (jako kvetiapin-fumarát).
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 400 mg kvetiapinu (jako kvetiapin-fumarát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

200 mg: Žluté, bikonvexní, podlouhlé potahované tablety s vyraženým "Q 200" na jedné straně.
300 mg: Světle žluté, bikonvexní, podlouhlé potahované tablety s vyraženým "Q 300" na jedné straně.
400 mg: Bílé, bikonvexní, podlouhlé potahované tablety s vyraženým "Q 400" na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Quetiapine Viatris je indikován:

- k léčbě schizofrenie

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

- jako přídatná léčba k léčbě depresivních epizod u pacientů s depresivní poruchou (klasická/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 kvetiapinu (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
Quetiapine Viatris se podává alespoň 1 hodinu před jídlem. Celková denní dávka na začátku léčb 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 snášenlivosti. K udržovací léčbě schizofrenie není třeba dávku dále upravovat.

Léčba depresivních epizod u bipolární poruchy
Přípravek není určen k zahájení léčby. Quetiapine Viatris se podává na noc. Celková denní dávka pro první čtyři dny léčby je 50 mg (1. den), 100 mg (2. den), 200 mg (3. den) a 300 mg (4. den). Doporučená denní dávka je 300 mg. V klinických studiích nebyl 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 u bipolární poruchy by pacienti, kteří odpovídali na léčbu přípravkem Quetiapine Viatris při akutní léčbě bipolární poruchy, měli pokračovat v léčbě se stejnou dávkou přípravku Quetiapine Viatris podávanou na noc. Dávka by měla být upravena podle klinické odezvy a snášenlivosti u jednotlivých pacientů v dávkovém rozmezí 300 mg až 800 mg denně. Je důležité, aby se při udržovací léčbě užívala nejnižší účinná dávka.

Jako přídatná léčba k léčbě depresivních epizod u pacientů s depresivní poruchou (MDD)
Přípravek není určen k zahájení léčby. Quetiapine Viatris se podává na noc. 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 projevů nežádoucích účinků. Lékař by měl 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.

Převod z léčby kvetiapinem s okamžitým uvolňováním:
K dosažení vhodnějšího dávkovacího režimu u pacientů, kteří jsou v současné době léčeni kvetiapinem s okamžitým uvolňováním, lze tyto pacienty převést na Quetiapine Viatris tablety s prodlouženým uvolňovánímv ekvivalentní denní dávce podávané jednou denně. Může být potřebné dávku individuálně titrovat.

Starší pacienti:

Při podávání přípravku Quetiapine Viatris 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. Uvodní dávka u starších pacientů by měla být 50 mg/den. Dávku lze zvyšovat o 50 mg/den až na účinnou dávku v závislosti na klinické odpovědi a individuální snášenlivosti.

U starších pacientů s depresivní poruchou (MDD) je třeba zahájit dávkování na 50 mg/denpo dobu prvních 3 dnů, 4. den zvýšit dávku na 100 mg/den a 8. 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 Quetiapine Viatris 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 Quetiapine Viatris opatrně u pacientů s poruchou funkce jater, zejména při úvodní titraci dávky. Pacienti se známou poruchou funkce jater by měli začínat na dávce 50 mg/den. Dávku je třeba v závislosti na klinické odpovědi a individuální snášenlivosti pacienta zvyšovat o 50 mg/den, až je dosaženo účinné dávky.

Způsob podání
Quetiapine Viatris se podává jednou denně, mimo jídlo. Tablety se polykají celé, nesmí se půlit, kousat ani drtit.

4.3 Kontraindikace

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

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

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost jako přídavná 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 dospívajících 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 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 %). V klinických studiích u pacientů s MDD byl výskyt sebevražedného chování pozorovaný u mladych dospělých pacientů (mladších naž 25 let) 2,1 % (3/144) pro kvatiapin a 1,3 % (1/75) pro placebo. Populační retrospektivní studie kvetiapinu pro léčbu pacientů s depresivní poruchou ukázala zvýšené riziko sebepoškození a sebevraždy u pacientů ve věku 25 až 64 let bez anamnézy sebepoškození při užívání kvetiapinu s jinými antidepresivy.

Metabolické riziko
Vzhledem k pozorovaným rizikům zhoršování metabolického profilu zahrnujících změny v tělesné hmotnosti, glykémii (viz hyperglykémie) a lipidech pozorované v klinických studiích, je třeba vyšetřit metabolické parametry na počátku léčby a změny těchto parametrů pravidelně kontrolovat v průběhu léčby. Zhoršení těchto parametrů 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 závrať
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 kvetiapinu 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 kvetiapinem byl hlášen výskyt těžké neutropenie (počet neutrofilů < 0,5 x 10^9/l). Většina případů těžké neutropenie se objevila v průběhu několika prvních měsíců léčby kvetiapinem. 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 kvetiapinem je třeba přerušit u pacientů s počtem neutrofilů < 1,0 x 10^9/l. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky infekce a pravidelně kontrolovat počet neutrofilů (dokud nepřesáhnou hodnotu 1,5 x 10^9/l) (viz bod 5.1).

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

Pacienti mají být poučeni, aby kdykoliv v průběhu léčby přípravkem Quetiapine Viatris 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
Norkvetiapin, aktivní metabolit kvetiapinu, má střední až silnou afinitu k několika subtypům muskarinových receptorů. To přispívá k nežádoucím účinkům anticholinergního typu, je-li kvetiapin užíván v doporučených dávkách, je-li užíván současně s jinými anticholinergními léky a při předávkování. Kvetiapin má být užíván s opatrností u pacientů užívajících léky s anticholinergními (muskarinovými) účinky. Kvetiapin má být užíván s opatrností u pacientů se současnou diagnózou nebo předchozí anamnézou retence moči, klinicky významné hypertrofie prostaty, střevní neprůchodnosti nebo podobných stavů, zvýšeného nitroočního tlaku nebo glaukomu s uzavřeným úhlem (viz bod 4.5, 4.8, 5.1 a 4.9).

Interakce
Viz bod 4.5.

Souběžné užívání kvetiapinu a silných induktorů jaterních enzymů, jako je karbamazepin nebo fenytoin, může významně snížit plazmatické koncentrace kvetiapinu, což může ovlivnit účinnost léčby kvetiapinem. 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. 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 kvetiapinem 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 kvetiapinem byla vzácně hlášena hyperglykémie a/nebo exacerbace 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 léčivy, 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
Velmi vzácně byly při léčbě kvetiapinem hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (severe cutaneous adverse reactions, SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), erythema multiforme (EM) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. SCAR se často projevuje jedním

nebo více z následujících příznaků: rozsáhlá kožní vyrážka, která může být svědivá nebo spojená s pustulami, exfoliativní dermatitida, horečka, lymfadenopatie a může se vyskytnout i 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 známky a příznaky naznačující výskyt těchto závažných kožních nežádoucích reakcí, musí být kvetiapin okamžitě vysazen a je třeba zvážit alternativní léčbu.

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).

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

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 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 kvetiapinem 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/parkinsonismem
Populační retrospektivní studie s kvetiapinem pro léčbu pacientů s depresivní poruchou (MDD) prokázala zvýšené riziko úmrtí během užívání kvetiapinu u pacientů starších 65 let. Tato souvislost se neprokázala, když byli pacienti s Parkinsovovou chorobou odebráni z analýzy. Starším pacientům s Parkinsonovou chorobou je třeba kvetiapin předepisovat s opatrností.

Dysfagie
Dysfagie (viz bod 4.8) byla hlášena v souvislosti s kvetiapinem. U pacientů s rizikem aspirační pneumonie je třeba podávat kvetiapin opatrně.

Zácpa a intestinální obstrukce
Zácpa je rizikovým faktorem pro intestinální obstrukci. U kvetiapinu 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 kvetiapinem tyto rizikové faktory rozpoznány a následně by měla být uplatněna preventivní opatření.

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

Další informace
Existují pouze omezené údaje o současném použití kvetiapinu 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.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k primárnímu účinku kvetiapinu na centrální nervový systém je třeba věnovat zvýšenou pozornost podávání kvetiapinu v kombinaci s jinými centrálně působícími léčivými přípravky nebo alkoholem.

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 metabolizmus 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 signifikantnímu 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 thioridazinu 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 placebu a kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním u dospělých pacientů s akutní mánií byl pozorován vyšší výskyt extrapyramidových příhod (zvláště třes), somnolence a zvýšení tělesné hmotnosti ve skupině s lithiem ve srovnání s placebovou skupinou (viz bod 5.1)

Při současném podávání natrium-valproátu a kvetiapinu nedochází ke klinicky významné změně farmakokinetiky obou léčiv. Retrospektivní studie u dětí a dospívajících, kterým byl podáván valproát, kvetiapin nebo 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 chramatografickou metodou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

První trimestr

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

Třetí trimestr

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

novorozenci měli být pečlivě monitorováni.

Kojení
Existují velmi omezené publikované zprávy o vylučování kvetiapinu do mateřského mléka u člověka, ovšem stupeň exkrece kvetiapinu v terapeutických dávkách nebyl konzistentní. Vzhledem k nedostatku robustních údajů musí být vždy učiněno rozhodnutí o přerušení kojení nebo přerušení léčby přípravkem Quetiapine Viatris 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 (≥ 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.

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 spojené s léčbou kvetiapinem

Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány následovně: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100, < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000, < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000, < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000) a není znáoé (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinek	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Snížený hemoglobin[22]	Leukopenie[1, 28], snížený počet neutrofilů, zvýšení eozinofilů[27]	Neutropenie[1], trombocytopenie, anémie, snížení počtu krevních destiček[13]	Agranulocytóza [26]		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita (včetně alergických kožních reakcí)		Anafylaktická reakce[5]	
Endokrinní poruchy		Hyperprolaktinémie[15], snížení celkového T4[24], snížení volného	Pokles volného T3[24], Hypotyroidismus[21]		Nepřiměřená sekrece antidiuretického	

		T4[24], snížení celkového T3[24], zvýšení TSH[24]			hormonu	
Poruchy metabolismu a výživy	Vzestup sérových triglyceridů[10,30] Vzestup celkového cholesterolu (zvláště LDL cholesterolu) [11,30] Snížení HDL cholesterolu[17, 30], zvýšení tělesné hmotnosti[8, 30]	Zvýšená chuť k jídlu, zvýšená hladina glukosy až na úroveň hyper-glykemických hladin[6,30]	Hyponatrémie[19], Diabetes mellitus[1,5], exacerbace již existujícího diabetu	Metabolický syndrom[29]		
Psychiatrické poruchy		Abnormální sny a noční můry, sebevražedné idealizace a sebevražedné chování[20]		Somnambulismus a podobné reakce, jako je mluvení ze spánku a poruchy příjmu potravy související se spánkem		
Poruchy nervového systému	Závratě[4,16], somnolence[2,16], bolest hlavy, extra-pyramidové symptomy[1, 21]	Dysartrie	Záchvaty křečí[1], syndrom neklidných nohou, tardivní dyskineze[1, 5], synkopa[4,16], stav zmatenosti			
Poruchy oka		Rozmazané vidění				
Srdeční poruchy		Tachykardie[4], palpitace[23]	Prodloužení QT intervalu [1, 12, 18] Bradykardie[32]			Kardiomyopatie Myokarditida
Cévní poruchy		Ortostatická hypotenze[4,16]		Žilní trombo-embolismus[1]		Cévní mozková příhoda [33]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dušnost[23]	Rinitida			
Gastro-intestinální poruchy	Sucho v ústech	Zácpa, dyspepsie, zvracení[25]	Dysfagie[7]	Pankreatitida[1], intestinální obstrukce/ileus		
Hepatobiliární poruchy		Zvýšení sérové alaninamino-transferázy (ALT)[3], zvýšení gammaglutamyl transferázy[3]	Zvýšení sérové aspartátaminotransferázy (AST)[3]	Žloutenka[5], hepatitida		
Poruchy kůže a podkoží					Angioedém[5], Stevens-Johnsonův syndrom[5]	Toxická epidermální nekrolýza, erythema

						multiforme, poléková vyrážka s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS), kožní vaskulitida, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně					Rabdomyolýza	
Poruchy ledvin a močových cest			Retence moči			
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím						Syndrom z vysazení léku u novorozenců[3][1]
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů			Sexuální dysfunkce	Priapismus, galaktorea, zvětšení prsů, poruchy menstruace		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Symptomy z vysazení /přerušení léčby[1,9]	Mírná astenie, periferní edémy, podrážděnost, horečka		Neuroleptický maligní syndrom[1], hypotermie		
Vyšetření				Zvýšení kreatin-fosfokinázy v krvi[14]		

1. Viz bod 4.4.
2. Může se vyskytnout somnolence, zejména během prvních dvou týdnů léčby, která obvykle vymizí při dalším užívání kvetiapinu.
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 adrenergních 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 těchto nežádoucích účinků byl prováděn pouze z poregistračního sledování.
6. Hladina glukosy v krvi nalačno ≥ 126 mg/100 ml (≥ 7,0 mmol/l) nebo ≥ 200 mg/100 ml (≥ 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 (≥ 2,258 mmol/l) (u pacientů ≥ 18 let) nebo ≥ 150 mg/100 ml (≥ 1,694 mmol/l) (u pacientů < 18 let) naměřené alespoň jednou.
11. Cholesterol ≥ 240 mg/100 ml (≥ 6,2064 mmol/l) (u pacientů ≥ 18 let) nebo ≥ 200 mg/100 ml (≥ 5,172 mmol/l) (u pacientů < 18 let) naměřené alespoň jednou. Velmi často bylo pozorováno zvýšení LDL cholesterolu na ≥ 30 mg/100 ml (≥ 0,769 mmol/l). Průměrná změna u pacientů, u kterých nastalo toto zvýšení, byla 41,7 mg/100 ml (≥ 1,07 mmol/l)
12. Viz text níže.
13. Trombocyty ≤ 100 x 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 (u pacientů > 18 let): > 20µg/l (> 869,56 pmol/l) u mužů, > 30 µg/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 kvetiapinem je průměrná změna a výskyt pacientů s posunem na klinicky významnou úroveň podobná u kvetiapinu 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 kvetiapinem nebo krátce po přerušení léčby (viz body 4.4 a 5.1).
21. Viz bod 5.1.
22. Snížená hladina hemoglobinu < 13 g/100 ml (8,07 mmol/l) u mužů, < 12 g/100 ml (7,45 mmol/l) u žen alespoň při jednom vyšetření byla nalezena u 11 % pacientů užívajích kvetiapin 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 objevovala v souvislosti s hlášením tachykardie, závratě, ortostatické hypotenze a/nebo probíhajícího srdečního/respiračního onemocnění.
24. Na podkladě posunu od normálních hodnot na počátku studie až k potenciálně klinicky závažným hodnotám kdykoliv ve všech studiích. Posun u celkového T4, volného T4, celkového T3 a volného T3 je definován jako < 0,8 krát dolní mez normálních hodnot (pmol/l) a posun u TSH > 5 mIU/l naměřené kdykoliv.
25. Na podkladě zvýšené frekvence zvracení u starších pacientů (≥ 65 let).
26. Posun neutrofilů z počáteční hodnoty ≥ 1,5 x 10^9/l na < 0,5 x 10^9/l nameřené kdykoliv v průběhu léčby u pacientů s těžkou neutropenií (< 0,5 x 10^9/l) a infekcí v průběhu všech klinických studií s kvetiapinem (viz bod 4.4).
27. Na základě změny od normální výchozí hodnoty k potenciálně klinicky významným hodnotám kdykoliv po základním období ve všech studiích. Posuny v hladinách eozinofilů jsou definovány jako > 1 x 10^9 buněk/l v kterémkoliv časovém okamžiku.
28. Na základě posunu z normálních hodnot na hodnoty potenciálně klinicky závažné naměřené kdykoliv po období stabilizace ve všech klinických studiích. Posun u eosinifilů je definován jako > 1 x 10^9 buněk/l naměřený kdykoliv.
29. Na základě hlášení nežádoucí příhody metabolický syndrom ze všech klinických studií s kvetiapinem.
30. U některých pacientů bylo v klinických studiích pozorováno zhoršení více než jednoho metabolického parametru tělesná hmotnost, glukosa v krvi a lipidy (viz bod 4.4).
31. Viz bod 4.6.

32. Může se objevit na počátku léčby a může být doprovázena hypotenzí a/nebo synkopou. Frekvence je odvozena od hlášení bradykardie a příbuzných příhod ve všech klinických studiích s kvetiapinem.
33. Na podkladě jedné retrospektivní nerandomizované epidemiologické studie.

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).

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.

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

Četnosti nežádoucích účinkůje 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).

Třída orgánových systémů	**Velmi časté**	**Časté**
Endokrinní poruchy	Zvýšení hladin prolaktinu[1]	
Poruchy metabolismu a výživy	Zvýšená chuť k jídlu	
Poruchy nervového systému	Extrapyramidové symptomy[3]	Synkopa
Cévní poruchy	Zvýšení krevního tlaku[2]	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Rinitida
Gastrointestinální poruchy	Zvracení	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Podrážděnost[3]

1. Hladiny prolaktinu (pacienti < 18 let): > 20 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.
2. 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 akutních (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.

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, kóma a úmrtí. Riziko účinků předávkování může být vyšší u pacientů se závažným 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 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 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 adrenalin a dopamin, neboť stimulace beta receptorů může zhoršovat hypotenzi při současné blokádě alfa receptorů kvetiapinem.

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.

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 při odstraňování bezoáru účinný vzhledem k lepkavé konzistenci hmoty.
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 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 antagonizují serotoninové ($5HT_2$) a dopaminové D_1 a D_2 receptory. Na podkladě interakce s těmito receptory v mozku jsou vysvětlovány klinické antipsychotické vlastnosti kvetiapinu. Slabé extrapyramidové příznaky (EPS) ve srovnání s typickými antipsychotiky jsou připisovány kombinaci receptorového antagonismu s vyšší selektivitou pro $5HT_2$ oproti D_2. 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 také nízkou nebo nulovou afinitu k muskarinovým receptorům, zatímco norkvetiapin má střední až vysokou afinitu k několika muskarinovým receptorům, což může vysvětlovat anticholinergní (muskarinové) účinky. Inbibice NET (norepinephrine transporter – NET) norkvetiapinem a částečný agonismus na $5HT_{1A}$ receptoru může přispívat k terapeutické účinnosti kvetiapinu jako antidepresiva.

Farmakodynamické účinky:
Kvetiapin prokázal účinek ve zkouškách, které se používají k testování antipsychotického účinku, jako 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 D_2 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_2 receptorů. Při užití dávek dostatečně blokujících D_2 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 nigrostriatálních 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 ambulantních pacientů se stabilizovanou schizofrenií.

Primárním cílovým parametrem v placebem kontrolované klinické studii byla změna celkového skóre ve škále PANSS mezi výchozí 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 výsledkem účinnosti zjistit podíl pacientů, kde nebylo dosaženo účinku, tj. pacientů, kteří přerušili léčbu v důsledku neúčinnosti léčby nebo jejichž celkové skóre ve škále PANSS se zvýšilo o 20 % a více od randomizace do kterékoliv další návštěvy. U pacientů stabilizovaných na kvetiapinu s okamžitým uvolňováním 400 mg až 800 mg 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 užívající kvetiapin s prodlouženým uvolňováním a 68,2 % ve skupině užívající 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 EPS a nárůst tělesné hmotnosti, které neměly rostoucí tendenci s prodloužením léčby kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním.

Bipolární porucha
Kvetiapin vykázal vyšší účinnost než placebo ve snížení manických symptomů ve 3. a 12. týdnu ve dvou klinických studiích monoterapie 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 divalproexem 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 dalších klinických studiích s kvetiapinem 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. Mezi pacienty, kteří dostávali kvetiapin s okamžitým uvolňováním v dávce 300 mg a pacienty, kteří dostávali dávku 600 mg, nebyl pozorován žádný rozdíl v rozsahu účinku.

V klinických studiích, které byly pokračováním dvou předešlých studií u pacientů s depresivní epizodou, kteří reagovali na léčbu kvetiapinem s okamžitým uvolňováním v dávce 300 mg nebo 600 mg, bylo prokázáno, že dlouhodobá léčba byla účinná ve srovnání s placebem, pokud jde o depresivní symptomy, nikoliv však u symptomů manických

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 účinnější než monoterapie stabilizátory nálady v prodloužení času do rekurence jakékoliv epizody (manické, smíšené nebo depresivní). Kvetiapin byl podáván dvakrát denně v celkové dávce 400 mg až 800 mg 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 mánii 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 placebu v prodloužení doby do objevení se jakékoliv epizody (manické, smíšené nebo depresivní) u pacientů s bipolární poruchou typu I. Počet pacientů s výskytem epizody byl ve skupině s kvetiapinem 91 (22,5 %), ve skupině s placebem 208 (51,5 %) a ve skupině s lithiem 95 (26,1 %). Nezdá se, že by převod na lithium ve srovnání s pokračující léčbou kvetiapinem u pacientů, kteří reagovali na kvetiapin, byl spojen s delší dobou do rekurence epizody poruchy nálady.

Depresivní epizody v rámci depresivní poruchy (MDD = major depressive disorder)
Ve dvou krátkodobých (6týdenní) klinických studiích byli zařazeni pacienti, kteří neodpovídali adekvátně na alespoň jednu antidepresivní léčbu. Kvetiapin s prodlouženým uvolňováním podávaný v dávkách 150 mg a 300 mg denně jako doplněk ke stávající antidepresivní léčbě (amitryptilin, 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 placebu byla 2-3,3 bodu).

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost u pacientů s depresivní poruchou (MDD) nebyla v uspořádání přídavné 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 přídavná léčba.

Ve třech ze čtyř krátkodobých (do 8 týdnů) klinických studií s kvetiapinem 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 (průměrná změna měřená metodou nejmenších čtverců oproti placebu byla 2-4 body).

V klinické studii zaměřené na prevenci relapsu v monoterapii 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 s flexibilním dávkováním kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním v rozmezí 50 mg až 300 mg denně u starších pacientů (66 až 89 let) s depresivní poruchou (MDD) bez demence vykázal kvetiapin vyšší účinnost než placebo ve snižování depresivních symptomů podle

celkového zlepšení skóre ve škále MADRS (průměrná změna měřená metodou nejmenších čtverců oproti placebu byla –7,54). V této studii dostávali pacienti randomizovaní 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 podávaného jednou denně byla u starších pacientů, až na výskyt extrapyramidových symptomů (viz bod 4.8), srovnatelná se snášenlivostí pozorovanou u jiných dospělých (18-65 let). Podíl pacientů starších než 75 let byl 19 %.

Klinická bezpečnost

V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích uchizofrenie 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 ≥ 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 kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s placebem). Výsledky hodnocení bezpečnosti ukazují na vyšší výskyt extrapyramidových symptomů hlášený u 16,8 % pacientů ve skupině s přidaným lithiem a u 6,6 % pacientů ve skupině s přidaným placebem. Většinou šlo o třes hlášený u 15,6 % pacientů ve skupině s přidaným lithiem a 4,9 % pacientů ve skupině s přidaným placebem. Výskyt somnolence byl vyšší ve skupině s kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s lithiem (12,7 %) ve srovnání se skupinou s kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s placebem (5,5 %). Větší podíl pacientů (8,0 %) léčených ve skupině s přidaným lithiem dále zaznamenal nárůst tělesné hmotnosti (≥ 7 %) na konci léčby ve srovnání se skupinou s přidaným placebem (4,7 %).

Dlouhodobější klinické studie k prevenci relapsu (v rozmezí od 4 do 36 týdnů) zahrnovaly otevřenou fázi studie, v průběhu které byl pacientům podáván kvetiapin, následovanou randomizovanou fází, v průběhu které byli pacienti randomizováni do větve s kvetiapinem nebo placebem. U pacientů, kteří byli randomizováni do větve s kvetiapinem, 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 kvetiapinem 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 kvetiapinem a 1,5 % u pacientů na placebu. Výskyt měření $> 0,5$ až $< 1,0 \times 10^9$/l byl stejný u pacientů léčených kvetiapinem 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 2,9 % a výskyt měření $< 0,5 \times 10^9$/l byl 0,21 % u pacientů léčených kvetiapinem.

Léčba kvetiapinem je spojena se snížením hladin hormonů štítné žlázy závislým na podávané dávce. Výskyt posunu hladiny TSH byl u kvetiapinu 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 kvetiapinem, bez dalšího snižování v průběhu dlouhodobé léčby. Přibližně ve 2/3 všech případů vedlo přerušení léčby kvetiapinem ke zrušení vlivu na celkový a volný T4 bez ohledu na délku léčby.

Katarakta/opacita oční čočky
V klinických studiích hodnotících kataraktogenní potenciál kvetiapinu (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 kvetiapinu (4 %) ve srovnání s risperidonem (10 %) u pacientů, kteří byli vystaveni léčbě alespoň 21 měsíců.

Pediatrická populace

Klinická účinnost
Účinnost a bezpečnost kvetiapinu 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 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 ≥ 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 kvetiapinu nebyl lepší než placebo s ohledem na podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi definované jako pokles o ≥ 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 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 studiích s kvetiapinem popsaných výše byla frekvence EPS 12,9 % pro kvetiapin a 5,3 % pro placebo ve studii u schizofrenie, 3,6 % pro kvetiapin a 1,1 % pro placebo ve studii u bipolární mánie a 1,1 % pro kvetiapin a 0 % pro placebo ve studii s bipolární depresí. Frekvence zvýšení tělesné hmotnosti o ≥ 7 % ve srovnání s výchozí tělesnou hmotností byla 17 % u aktivní léčby vs. 2,5 % ve skupině s placebem ve studiích se schizofrenií a bipolární mánií a 13,7 % u aktivní léčby vs. 6,8 % u 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 podávaný jednou denně je srovnatelná s příslušnými údaji pro kvetiapin 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 kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním, tj. o 50 %, resp. 20 %. Není možné vyloučit, že potrava s vysokým obsahem tuku může mít na biologickou dostupnost kvetiapinu ještě vyšší vliv. Lehká strava neměla významný vliv na C_{max} ani AUC kvetiapinu. Kvetiapin s prodlouženým uvolňováním se doporučuje podávat jednou denně mimo jídlo.

Distribuce:
Kvetiapin se přibližně z 83 % váže na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace:
Kvetiapin je extenzivně 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 současné podávání kvetiapinu a jiných léčiv vedlo ke klinicky významné lékové inhibici metabolismu druhého léku zprostředkovaného cytochromem P450. Z výsledků studií na zvířatech vyplývá, že kvetiapin může indukovat enzymy cytochromu P450, avšak ve specifické interakční studii u psychotických pacientů nebylo po podání kvetiapinu zjištěno zvýšení aktivity cytochromu P450.

Eliminace:
Poločas eliminace kvetiapinu je asi 7 hodin a norkvetiapinu asi 12 hodin. Přibližně 73 % radioaktivně značené látky se vyloučí močí a 21 % stolicí. V moči nebo stolici je možno nalézt méně než 5 % původní látky v nezměněné formě. Průměrná molární frakce dávky volného kvetiapinu a aktivního metabolitu v lidské plazmě norkvetiapinu vyloučená do moči je méně než 5 %.

Zvláštní populace

Pohlaví:
Farmakokinetika kvetiapinu je stejná u mužů i u žen.

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

Porucha funkce ledvin:
U osob s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min/1,73 m^2) je průměrná

clearance kvetiapinu asi o 25 % nižší, ale individuální hodnoty clearance mohou být v rozmezí hodnot zdravých jedinců.

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

Pediatrická populace
Farmakokinetické údaje byly získány od 9 dětí ve věku 10-12 let a 12 dospívajících, kteří byli na udržovací léčbě 400 mg kvetiapinu dvakrát denně. V rovnovážném stavu byly dávkově normalizované plazmatické koncentrace mateřské látky kvetiapinu u dětí a dospívajících (10-17 let) všeobecně podobné jako u dospělých, ačkoliv C_{max} byla u dětí při horní hranici rozmezí pozorovaného u dospělých. AUC a C_{max} aktivního metabolitu, norkvetiapinu, byly vyšší, asi o 62 %, resp. 49 % u dětí (10-12 let) a o 28 %, resp. 14 % u dospívajících (13-17 let) ve srovnání s dospělými.

Pro kvetiapin s prodlouženým uvolňováním u dětí a dospívajících nejsou dostupné žádné údaje.

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. 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 situaci u lidí, neboť existují mezidruhové rozdíly v hormonální kontrole reprodukce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety
hypromelóza 2910

hypromelóza 2208
mikrokrystalická celulóza
natrium-dihydrogen-citrát
magnesium-stearát

Potah tablety:
oxid titaničitý (E171)
hypromelóza 2910
makrogol 400
polysorbát 80
žlutý oxid železitý (E 172) (pouze síly 200 mg a 300 mg)
červený oxid železitý (E 172) (pouze síly 200 mg a 300 mg)
černý oxid železitý (E 172) (pouze síla 300 mg)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

Al blistry
3 roky

HDPE lahvička
2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC-Al blistry v krabičce
10, 10x1 (jednodávkový perforovný blistr), 30, 30x1 (jednodávkový perforovný blistr), 60, 60x1 (jednodávkový perforovný blistr), 100 nebo 100x1 (jednodávkový perforovný blistr) tablet s prodlouženým uvolňováním.

HDPE lahvička
60 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 30. 6. 2024
Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irsko

Od 1. 7. 2024
Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Quetiapine Viatris 200 mg: 68/055/15-C
Quetiapine Viatris 300 mg: 68/056/15-C
Quetiapine Viatris 400 mg: 68/057/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 1. 2015
Datum prodloužení registrace: 15. 2. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 2. 2024