

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Derin 25 mg potahované tablety
Derin 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 25mg potahovaná tableta obsahuje quetiapinum 25 mg (ve formě quetiapini fumaras).
Jedna 200mg potahovaná tableta obsahuje quetiapinum 200 mg (ve formě quetiapini fumaras).

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktosy a oranžová žluť (E110)
Jedna 25mg potahovaná tableta obsahuje 7,00 mg monohydrátu laktosy a 0,003 mg oranžové žluti (E110)
Jedna 200mg potahovaná tableta obsahuje 56,00 mg monohydrátu laktosy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Derin 25 mg: Broskvově zbarvené, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 5,7 mm.
Derin 200 mg: Bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně a o průměru přibližně 12,1 mm.

200mg tablety lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Derin je indikován k:

- Léčbě schizofrenie
- Léčbě bipolární poruchy
 - léčba středně těžkých až těžkých manických epizod u bipolární poruchy
 - léčba depresivních epizod u bipolární poruchy
 - prevence recidivy manických či depresivních epizod u pacientů s bipolární poruchou, kteří dříve odpovídali na léčbu kvetiapinem

4.2 Dávkování a způsob podání

Pro každou indikaci existují jiná dávkovací schémata. Je tedy třeba zajistit, aby pacienti dostali jasné informace o dávkování vhodné pro jejich stav.

Dávkování

Dospělí

Léčba schizofrenie

Pro léčbu schizofrenie by měl být Derin podáván dvakrát denně. Celková denní dávka pro první čtyři dny terapie je 50 mg (1. den), 100 mg (2. den), 200 mg (3. den) a 300 mg (4. den).

Od čtvrtého dne musí být dávka titrována na obvyklou účinnou dávku 300 až 450 mg/den. V závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti každého pacienta lze dávku upravit v rozmezí 150-750 mg/den.

Léčba středně těžkých až těžkých manických epizod bipolární poruchy

Pro léčbu manických epizod provázejících bipolární poruchu by měl být Derin podáván dvakrát denně. Celková denní dávka pro první čtyři dny terapie 100 mg (1. den), 200 mg (2. den), 300 mg (3. den) a 400 mg (4. den). Dávku je možné dále upravovat až na 800 mg/den šestý den, přírůstky by však neměly být vyšší než 200 mg/den.

Dávku lze v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti každého pacienta upravit v rozmezí 200-800 mg/den. Obvyklá účinná dávka se pohybuje v rozmezí 400-800 mg/den.

Léčba depresivních epizod provázejících bipolární poruchu

Pro léčbu depresivních epizod provázejících bipolární poruchu by měl být Derin podáván jednou denně před spaním. Celková denní dávka pro první čtyři dny terapie 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 zkouškách nebyl pozorován zvýšený účinek ve skupině pacientů užívající 600 mg oproti skupině užívající 300 mg (viz bod 5.1). Jednotliví pacienti mohou profitovat z dávky 600 mg. Dávky vyšší než 300 mg mají být zahajovány lékařem, který má zkušenosti s léčbou bipolární poruchy. Klinické zkoušky ukázaly, že u jednotlivých pacientů lze v případě obav ze snášenlivosti uvažovat o snížení dávky na minimální dávku 200 mg.

Prevence recidivy u bipolární poruchy

Pro prevenci recidivy manické, smíšené nebo depresivní epizody provázejících bipolární poruchu u pacientů, u nichž byla odezva na léčbu kvetiapiinem v akutní fázi, by měla terapie pokračovat v téže dávce. Dávka může být upravena v závislosti na klinické odezvě a snášenlivosti jednotlivého pacienta v rozmezí 300-800 mg/den podáváných dvakrát denně. Je důležité, aby pro udržovací terapii byla použita nejnižší účinná dávka.

Starší pacienti

Stejně jako u ostatních antipsychotik by měl být kvetiapin u starších osob používán s opatrností, zejména v průběhu úvodního dávkovacího období. V závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti každého pacienta může být nutné titrovat dávku kvetiapinu pomaleji a denní terapeutická dávka může být nižší než u mladších pacientů. U starších pacientů ve srovnání s mladšími pacienty byla průměrná plazmatická clearance kvetiapinu nižší o 30 % až 50 %.

Účinnost a bezpečnost u pacientů nad 65 let s depresivními epizodami provázejícími bipolární poruchu nebyla hodnocena.

Pediatrická populace

Přípravek Derin se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím do 18 let věku, 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 nutná úprava dávkování.

Porucha funkce jater

Kvetiapin je rozsáhle metabolizován v játrech. Přípravek Derin by proto měl být užíván s opatrností u pacientů se známou poruchou funkce jater, zvláště při počátečním stanovení dávky. Pacienti se známou poruchou funkce jater by měli zahájit léčbu dávkou 25 mg/den. Dávka může být zvyšována o 25-50 mg/den až na účinnou dávku v závislosti na klinické odpovědi a individuální snášenlivosti pacienta.

Způsob podání

Derin může být podáván s jídlem nebo bez něj.

4.3 Kontraindikace

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

Konkomitantní podávání inhibitorů cytochromu P450 3A4, jako jsou inhibitory HIV-proteázy, azolová antimykotika, erythromycin, klarithromycin a nefazodon je kontraindikováno. Viz také bod 4.5.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k tomu, že přípravek Derin má několik indikací, bezpečnostní profil má být zvažován s ohledem na diagnózu konkrétního pacienta a podávanou dávku.

Pediatrická populace

Kvetiapin se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím do 18 let, neboť není dostatek údajů o podávání v této věkové kategorii. Klinické studie ukázaly, že navíc ke známému bezpečnostnímu profilu identifikovanému u dospělých (viz bod 4.8) se některé nežádoucí účinky vyskytly s vyšší frekvencí u dětí a dospívajících oproti dospělým (zvýšená chuť k jídlu, zvýšení hladiny prolaktinu v séru, zvracení, rýma a synkopa) nebo měly u dětí a dospívajících jiné důsledky (extrapyramidové příznaky a podrážděnost) a jeden nežádoucí účinek byl oproti skupině dospělých pozorován nově (zvýšení krevního tlaku). U dětí a dospívajících byly rovněž pozorovány změny ve výsledcích testů funkce štítné žlázy.

Navíc dlouhodobé bezpečnostní dopady léčby kvetiapiinem na růst a dospívání nebyly zjišťovány déle než 26 týdnů. Dlouhodobá bezpečnost zohledňující kognitivní a behaviorální vývoj není známa.

V placebem kontrolovaných klinických studiích u dětí a dospívajících bylo podávání kvetiapiinu spojeno se zvýšenou incidencí extrapyramidových příznaků (EPS) ve srovnání s placebem u pacientů léčených na schizofrenii, bipolární mánii a bipolární depresi (viz bod 4.8).

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení

Deprese provázející bipolární poruchu je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevražd (události spojené se sebevraždou). Riziko přetrvává, dokud není dosaženo signifikantní remise. Vzhledem k tomu, že zlepšení může nastat až po několika týdnech léčby nebo i později, pacient má být pečlivě sledován, dokud toto zlepšení nenastane. Ze zkušenosti z klinické praxe je známo, že riziko sebevraždy se může zvýšit v prvních fázích zlepšování stavu.

Navíc má lékař zvážit potenciální riziko události spojené se sebevraždou po náhlém ukončení léčby kvetiapiinem, vzhledem k známým rizikovým faktorům léčené nemoci. Další psychiatrická onemocnění, pro která je kvetiapin předepisován, mohou být také spojena se zvýšeným rizikem

událostí spojených se sebevraždou. Tyto stavy mohou být navíc komorbidní s depresivní epizodou. Stejná opatření jako při léčbě pacientů s depresivními epizodami proto mají být dodržována i při léčbě pacientů s jinými psychiatrickými poruchami.

U pacientů s anamnézou událostí spojených se sebevraždou nebo u těch, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před zahájením léčby je známo, že mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo sebevražedných pokusů a mají být během léčby pečlivě sledováni. Meta-analýza placebem kontrolovaných klinických studií s antidepresivy u dospělých pacientů mladších než 25 let s psychiatrickými poruchami prokázala vyšší riziko sebevražedného chování při léčbě antidepresivy ve srovnání s placebem.

Pacienti, zejména ti s vysokým rizikem, by měli být během léčby pečlivě sledováni, zejména na začátku léčby a při změně dávky. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) mají být upozorněni na nutnost sledovat jakékoliv zhoršení klinického stavu, sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a okamžitě vyhledat lékařskou pomoc, pokud se tyto příznaky objeví.

V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s depresivní epizodou u bipolární poruchy bylo pozorováno zvýšené riziko příhod souvisejících se sebevraždou u mladých dospělých pacientů (mladších než 25 let), kteří byli léčeni kvetiapiinem ve srovnání s pacienty léčenými placebem (3,0 % vs 0 %, v uvedeném pořadí). Populační retrospektivní studie kvetiapiinu v léčbě pacientů s depresivní poruchou ukázala zvýšené riziko sebepoškozování a sebevraždy u pacientů ve věku 25 až 64 let bez anamnézy sebepoškozování při užívání kvetiapiinu současně s dalšími antidepresivy.

Metabolické riziko

Vzhledem k pozorovaným rizikům zhoršování metabolického profilu zahrnujících změny tělesné hmotnosti, glykémii (viz hyperglykemie) a lipidy pozorované v klinických studiích, je třeba vyšetřit metabolické parametry na počátku léčby a změny těchto parametrů pravidelně kontrolovat v průběhu léčby. Zhoršení těchto parametrů má být adekvátně klinicky řešeno (viz též bod 4.8).

Extrapyramidové příznaky

V placebem kontrolovaných klinických studiích u dospělých pacientů byl kvetiapin spojen se zvýšeným výskytem extrapyramidových příznaků (EPS) ve srovnání s placebem u pacientů léčených pro depresivní epizodu u bipolární poruchy (viz bod 4.8 a 5.1).

Užívání kvetiapiinu bylo spojeno s rozvojem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo stresujícím neklidem a potřebou se často pohybovat spojenou s neschopností zůstat klidně sedět či stát. Největší pravděpodobnost výskytu je během několika prvních týdnů léčby.

U pacientů s výskytem těchto příznaků může být zvyšování dávky škodlivé.

Tardivní dyskineze

Pokud se objeví projevy a příznaky tardivní dyskineze, je třeba uvažovat o snížení dávky nebo vysazení kvetiapiinu. Příznaky tardivní dyskineze se mohou zhoršit nebo dokonce objevit i po přerušení léčby (viz bod 4.8).

Ospalost a závrat'

Léčba kvetiapiinem je spojována s ospalostí a podobnými symptomy jako např. sedace (viz bod 4.8). V klinických studiích při léčbě pacientů s bipolární depresí byl jejich nástup pozorován obvykle během prvních 3 dnů léčby a byly převážně mírné až střední intenzity. Pacienti se

závažnou ospalostí mohou potřebovat častější kontakt po dobu minimálně 2 týdnů od nástupu ospalosti nebo do zlepšení příznaků a může být zvažováno také ukončení léčby.

Ortostatická hypotenze

Léčba kvetiapiinem 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 kvetiapiinu pacientům s kardiovaskulárními a cerebrovaskulárními chorobami, nebo jinými stavy spojenými s rizikem rozvoje hypotenze. Pokud se objeví ortostatická hypotenze, je třeba snížit dávku nebo titrovat dávku pomaleji, zvláště u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním.

Syndrom spánkové apnoe

U pacientů užívajících kvetiapin byl hlášen syndrom spánkové apnoe. U pacientů souběžně léčených léky tlumícími centrální nervový systém a s anamnézou nebo rizikem spánkové apnoe, např. pacientů s nadváhou/obezitou či mužů, má být kvetiapin používán s opatrností.

Záchvaty křečí

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

Neuroleptický maligní syndrom

Neuroleptický maligní syndrom je dáván do souvislosti s antipsychotickou léčbou, včetně léčby kvetiapiinem (viz bod 4.8). Klinická manifestace zahrnuje hypertermii, alteraci psychiky, svalovou rigiditu, nestabilitu autonomního nervového systému a zvýšení hodnot kreatinfosfokinázy. V tomto případě je třeba léčbu kvetiapiinem přerušit a zahájit odpovídající léčbu.

Serotoninový syndrom

Současné podávání přípravku Derin a dalších serotonergních látek, jako jsou inhibitory MAO, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo tricyklická antidepresiva, může vést k serotoninovému syndromu, což je potenciálně život ohrožující stav (viz bod 4.5).

Pokud je souběžná léčba dalšími serotonergními látkami klinicky opodstatněná, doporučuje se pacienta pečlivě sledovat, a to zejména při zahájení léčby a zvýšení dávky. Symptomy serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny duševního stavu, autonomní nestabilitu, neuromuskulární abnormality a/nebo gastrointestinální symptomy.

V případě podezření na serotoninový syndrom je třeba v závislosti na závažnosti symptomů zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby.

Závažná neutropenie a agranulocytóza

V klinických studiích u kvetiapiinu byla hlášena závažná neutropenie (počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$). Většina případů závažné neutropenie se vyskytla během několika prvních měsíců léčby. Nebyl nalezen zřejmý vztah s dávkou. V průběhu sledování po uvedení přípravku na trh byly některé případy fatální. Možné rizikové faktory pro neutropenii zahrnují preexistující nízký počet bílých krvinek (WBC) a léky indukovanou neutropenii v anamnéze. Některé případy se však

vyskytly u pacientů bez preexistujících rizikových faktorů. Podávání kvetiapinu má být přerušeno u pacientů s počtem neutrofilů $< 1,0 \times 10^9/l$. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky infekce a sledovat počet neutrofilů (dokud nepřesáhnou $1,5 \times 10^9/l$), 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 kvetiapinem 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 vysokou afinitu k několika subtypům muskarinových receptorů. To přispívá k nežádoucím účinkům odpovídajícím anticholinergním účinkům při podávání kvetiapinu v doporučených dávkách, je-li používán souběžně s jinými léky s anticholinergními účinky, a v případě předávkování. Kvetiapin má být používán s opatrností u pacientů léčených přípravky s anticholinergními (muskarinovými) účinky. Kvetiapin má být používán s opatrností u pacientů se současnou diagnózou či předchozí anamnézou retence moči, klinicky významná hypertrofie prostaty, obstrukce střeva či podobných stavů, zvýšeného nitroočního tlaku nebo glaukomu s úzkým úhlem (viz body 4.5, 4.8, 5.1 a 4.9).

Interakce

Viz také bod 4.5.

Současné použití kvetiapinu se silnými induktory jaterních enzymů jako je karbamazepin nebo fenytoin značně snižuje plazmatické koncentrace kvetiapinu, což může ovlivnit účinnost terapie kvetiapinem. U pacientů užívajících induktory jaterních enzymů by měla být léčba kvetiapinem zahájena pouze tehdy, rozhodne-li lékař, že prospěch léčby kvetiapinem převáží nad riziky vysazení induktorů jaterních enzymů. Je důležité, aby jakákoli změna týkající se induktoru byla postupná, a je-li třeba, aby byl nahrazen látkou neindukující jaterní enzymy (např. valproát sodný).

Tělesná hmotnost

Zvýšení tělesné hmotnosti bylo hlášeno u pacientů, kteří byli léčeni kvetiapinem. Zvýšení tělesné hmotnosti by mělo být sledováno a adekvátně klinicky řešeno v souladu s platnými antipsychotickými doporučeními (viz body 4.8 a 5.1).

Hyperglykémie

Vzácně byla hlášena hyperglykémie a/nebo exacerpace diabetu občas spojené s ketoacidózou nebo kómatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.8). V některých případech bylo předtím pozorováno zvýšení tělesné hmotnosti, což může být predispoziční faktor.

Doporučuje se odpovídající klinické monitorování v souladu s platnými antipsychotickými doporučeními. Pacienti léčení jakýmkoli antipsychotikem, včetně kvetiapinu, by měli být sledováni pro příznaky hyperglykémie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienti s diabetes mellitus nebo s rizikovými faktory pro diabetes mellitus by měli být pravidelně kontrolováni na možné zhoršení kontroly glykémie. Tělesná hmotnost by měla být pravidelně monitorována.

Lipidy

V klinických studiích s kvetiapiinem bylo pozorováno zvýšení triglyceridů, LDL a celkového cholesterolu a snížení HDL cholesterolu (viz bod 4.8). Změny hladin lipidů by měly být řešeny příslušně podle klinického stavu.

Prodloužení QT intervalu

V klinických hodnoceních a při použití v souladu s SmPC nebyl kvetiapin spojen s perzistentním zvýšením absolutního QT intervalu. V postmarketingovém sledování bylo hlášeno prodloužení QT intervalu u kvetiapiinu v terapeutických dávkách (viz bod 4.8) a při předávkování (viz bod 4.9). Jako u jiných antipsychotik je třeba opatrnosti při předepisování kvetiapiinu pacientům s kardiovaskulárním onemocněním nebo prodloužením QT intervalu v rodinné anamnéze. Opatrnosti je také třeba, pokud je kvetiapin předepisován buď s léky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, nebo současně s neuroleptiky, zvláště u starších osob, u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu, městnavým srdečním selháním, srdeční hypertrofií, hypokalemií nebo hypomagnesemií (viz bod 4.5).

Kardiomyopatie a myokarditida

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

Závažné kožní nežádoucí účinky

Během léčby kvetiapiinem byly velmi vzácně hlášeny závažné nežádoucí kožní účinky (SCARs) zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) a lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. SCARs se obvykle projevují jako kombinace následujících symptomů: rozsáhlá kožní vyrážka nebo exfoliativní dermatitida, horečka, lymfadenopatie a možná eozinofilie. Pokud se objeví známky a symptomy nasvědčující těmto závažným kožním nežádoucím účinkům, kvetiapin má být okamžitě vysazen a má být zvážena alternativní léčba.

Příznaky z vysazení

Po náhlém vysazení kvetiapiinu byly popsány akutní symptomy z vysazení zahrnující insomnii, nevolnost, bolest hlavy, průjem, zvracení, závratě a podrážděnost. Doporučuje se postupné vysazování po dobu nejméně jednoho až dvou týdnů (viz bod 4.8).

Starší pacienti s psychózou související s demencí

Kvetiapin není schválen k léčbě pacientů s psychózou související s demencí.

V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických hodnoceních u populace s demencí při použití některých atypických antipsychotik bylo pozorováno přibližně trojnásobně vyšší riziko cerebrovaskulárních nežádoucích příhod. Mechanismus pro toto zvýšené riziko není znám. Zvýšené riziko nelze vyloučit ani u jiných antipsychotik nebo jiné populace pacientů. Kvetiapin by měl být používán s opatrností u pacientů s rizikovými faktory cévní mozkové příhody.

Při metaanalýze atypických antipsychotik bylo hlášeno, že starší pacienti s psychózou související s demencí mají ve srovnání s placebem zvýšené riziko úmrtí. Ve dvou desetitýdenních, placebem kontrolovaných studiích s kvetiapiinem u stejné populace pacientů (n=710); průměrný věk: 83 roků; rozmezí: 56-99 roků) však byla incidence mortality u pacientů léčených kvetiapiinem 5,5 % ve srovnání s 3,2 % u skupiny s placebem. Pacienti v těchto klinických hodnoceních zemřeli z různých příčin, které byly konzistentní s očekáváními u této populace.

Starší pacienti s Parkinsonovou chorobou (PD)/parkinsonismem

Populační retrospektivní studie kvetiapinu v léčbě pacientů s depresivní poruchou prokázala zvýšené riziko úmrtí při užívání kvetiapinu pacienty ve věku nad 65 let. Tato spojitost nebyla patrná, pokud byly z analýzy vyjmuti pacienti s PD. Při předepisování kvetiapinu starším pacientům s PD je zapotřebí opatrnost.

Dysfagie

Při léčbě kvetiapinem byla hlášena dysfagie (viz bod 4.8) a aspirace. Kvetiapin by měl být používán s opatrností u pacientů s rizikem aspirační pneumonie.

Zácpa a intestinální obstrukce

Zácpa je rizikovým faktorem pro intestinální obstrukci. U kvetiapinu byla hlášena zácpa a intestinální obstrukce (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Hlášení zahrnují i fatální případy u pacientů, kteří mají vyšší riziko intestinální obstrukce, včetně pacientů, kteří užívají více léčivých přípravků, které snižují motilitu střeva a/nebo nehlásili příznaky zácpy. Pacienti s intestinální obstrukcí/ileem musí být pečlivě sledováni a urgentně léčeni.

Žilní tromboembolismus (VTE)

V souvislosti s užíváním antipsychotik se vyskytly případy žilního tromboembolismu (VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky jsou často přítomny získané rizikové faktory pro VTE, mají být před i během léčby kvetiapinem tyto rizikové faktory rozpoznány a následně mají být uplatněna preventivní opatření.

Pankreatitida

V klinických studiích a během post-marketingového sledování byla hlášena pankreatitida. V post-marketingových hlášeních, ačkoli ne všechny případy byly komplikovány rizikovými faktory, mnoho pacientů vykazovalo faktory, u kterých je známo, že jsou spojeny s pankreatitidou, jako jsou zvýšená hladina triglyceridů (viz bod 4.4), žlučové kameny a konzumace alkoholu.

Další informace

Údaje o použití kvetiapinu v kombinaci s heminatium-valproátem (divalproexem) či lithiem u akutní středně závažné či závažné manické epizody jsou omezené, nicméně kombinovaná terapie byla dobře tolerována (viz body 4.8 a 5.1). Údaje ukázaly aditivní účinek ve 3. týdnu.

Nesprávné použití a zneužívání

Byly hlášeny případy nesprávného používání a zneužívání. Při předepisování kvetiapinu pacientům s anamnézou alkoholismu či zneužívání léků je zapotřebí opatrnost.

Monohydrát laktosy

Derin obsahuje monohydrát laktosy.

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

Oranžová žluť (E110)

Přípravek Derin obsahuje oranžovou žluť (E110), která může způsobit alergické reakce.

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 nervovou soustavu je třeba zvláštní opatrnosti při podávání kvetiapinu v kombinaci s jinými centrálně působícími léky a s alkoholem.

Kvetiapin má být používán s opatrností v kombinaci se serotonergními léčivými přípravky, jako jsou inhibitory MAO, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo tricyklická antidepresiva, neboť dochází ke zvýšení rizika serotoninového syndromu, což je potenciálně život ohrožující stav (viz bod 4.4).

Opatrnosti je zapotřebí při léčbě pacientů léčených jinými léky s anticholinergními (muskarinovými) účinky (viz bod 4.4).

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 je enzym, který je v první řadě odpovědný za metabolismus kvetiapinu zprostředkovaného cytochromem P450. V interakční studii se zdravými dobrovolníky způsobilo konkomitantní podávání kvetiapinu (v dávce 25 mg) s ketokonazolem, inhibitorem CYP3A4, pěti až osminásobné zvýšení AUC kvetiapinu. Na základě tohoto je konkomitantní použití kvetiapinu s inhibitory CYP3A4 kontraindikováno. Rovněž se nedoporučuje konzumovat grepovou šťávu v průběhu terapie kvetiapinem.

V klinickém hodnocení u pacientů s opakovanými dávkami pro stanovení farmakokinetiky kvetiapinu podávaného před léčbou a v průběhu léčby karbamazepinem (známý induktor jaterních enzymů) zvýšilo současné podávání karbamazepinu signifikantně clearance kvetiapinu. Toto zvýšení clearance snížilo systémovou dostupnost kvetiapinu (měřeno jako AUC) na průměrně 13 % dostupnosti při podávání kvetiapinu samotného, ačkoli u některých pacientů byl pozorován větší účinek. V důsledku této interakce se mohou vyskytnout nižší plazmatické koncentrace, které mohou ovlivnit účinnost léčby kvetiapinem.

Souběžné podávání kvetiapinu s fenytoinem (dalším mikrosomálním induktorem enzymů) vedlo ke značnému zvýšení clearance kvetiapinu přibližně o 450 %. U pacientů léčených induktory jaterních enzymů smí léčba kvetiapinem začít pouze za předpokladu, že prospěch léčby kvetiapinem převáží riziko z přerušení léčby induktorem jaterních enzymů. Je důležité, aby jakákoli změna v léčbě induktory jaterních enzymů byla postupná a pokud je to nutné, lék může být nahrazen jiným, který jaterní enzymy neindukuje (např. valproát sodný), viz také bod 4.4.

Farmakokinetika kvetiapinu nebyla významně změněna při současném užívání antidepresiva imipraminu (známý inhibitor CYP2D6) nebo fluoxetinu (známý inhibitor CYP3A4 a CYP2D6).

Farmakokinetika kvetiapinu nebyla významně změněna při současném užívání antipsychotika risperidonu nebo haloperidolu. Současné užívání kvetiapinu s thioridazinem vyvolalo zvýšení clearance kvetiapinu přibližně o 70 %.

Farmakokinetika kvetiapinu nebyla změněna při současném užívání s cimetidinem.

Farmakokinetika lithia nebyla změněna při současném užívání s kvetiapinem.

V 6týdenní, randomizované studii lithia a kvetiapinu v porovnání s placebem a kvetiapinem u dospělých pacientů s akutní mání byla pozorována zvýšená incidence extrapyramidových příhod (zejména třesu), somnolence a nárůstu tělesné hmotnosti ve skupině s přidáním lithiem v porovnání se skupinou s přidáním placebem (viz bod 5.1).

Farmakokinetika valproátu sodného ani kvetiapinu nebyla klinicky významně změněna při jejich

současnému užívání. Retrospektivní studie u dětí a dospívajících užívajících valproát, kvetiapin či obě látky, zjistila vyšší incidenci leukopenie a neutropenie ve skupině s kombinovanou léčbou v porovnání se skupinami léčenými monoterapií.

S léčivými přípravky běžně užívanými při kardiovaskulárních onemocněních nebyly žádné interakční studie prováděny.

Opatrnosti je třeba, pokud je kvetiapin podáván současně s léčivými přípravky, které jsou známy tím, že způsobují elektrolytovou nerovnováhu nebo prodlužují QT interval.

U pacientů užívajících kvetiapin byly hlášeny falešně pozitivní výsledky v enzymové imunoeseji na metadon a tricyklická antidepresiva. Doporučuje se potvrzení sporných výsledků imunologických vyšetření vhodnou chromatografickou technikou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

První trimestr

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

Třetí trimestr

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

Kojení

Existují velmi omezené publikované zprávy o vylučování kvetiapinu do mateřského mléka u člověka, ovšem stupeň exkrece kvetiapinu v terapeutických dávkách nebyl konzistentní. Vzhledem k nedostatku robustních údajů musí být vždy učiněno rozhodnutí o přerušení kojení nebo přerušení léčby kvetiapinem 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 zanzamenány 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 svým primárním účinkům na centrální nervový systém může mít kvetiapin vliv na aktivity, které vyžadují pozornost. Proto musí být pacienti varováni, aby neřídili ani neovládali stroje do té doby, než se projeví jejich individuální odpověď na léčbu.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky při podávání kvetiapinu ($\geq 10\%$) jsou ospalost, závratě, 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.

Výskyt nežádoucích účinků spojených s léčbou kvetiapinem je uveden níže podle systému doporučeného organizací „Council for International Organizations of Medical Sciences“ (CIOMS III Working Group; 1995).

Tab. 1 Nežádoucí účinky spojené s léčbou kvetiapinem

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

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Snížený hemoglobin ²	Leukopenie ^{1, 28} , snížený počet neutrofilů, zvýšení eosinofilů ²⁷	Neutropenie ¹ , Thrombocytopenie, Anémie, snížení počtu krevních destiček ¹³	Agranulocytóza ²⁶		
<i>Poruchy imunitního systému</i>			Hypersenzitivita a (včetně alergických kožních reakcí)		Anafylaktická reakce ⁵	
<i>Endokrinní poruchy</i>		Hyperprolaktinémie ¹⁵ , snížení celkového T ₄ ²⁴ , snížení volného T ₄ ²⁴ , snížení celkového T ₃ ²⁴ , zvýšení TSH ²⁴	Snížení volného T ₃ ²⁴ , hypothyroidismus ²¹		Nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	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 hyperglykemických hladin ^{6, 30}	Hyponatrémie ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1,5} Exacerbace již existujícího diabetu	Metabolický syndrom ²⁹		
<i>Psychiatrické poruchy</i>		Abnormální sny a noční můry, sebevražedné ideace a		Somnambulismus a podobné reakce jako je		

		sebevražedné chování ²⁰		mluvení ze spaní a noční jedlietví		
<i>Poruchy nervového systému</i>	Závratě ^{4, 16} , somnolence ^{2,16} , bolest hlavy, extrapyramidové symptomy ^{1, 21}	Dysartrie	Záchvaty křečí ¹ , syndrom neklidných nohou, tardivní dyskineze ^{1, 5} , synkopa ^{4,16}			
<i>Srdeční poruchy</i>		Tachykardie ⁴ , Palpitace ²³	Prodloužení intervalu QT ^{1,12, 18} bradykardie ³²			Kardiomyopatie, Myokarditida
<i>Poruchy oka</i>		Rozmazané vidění				
<i>Cévní poruchy</i>		Ortostatická hypotenze ^{4,16}		Žilní tromboembolie ¹		Cévní mozková příhoda ³³
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		Dušnost ²³	Rinitida			
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Sucho v ústech	Zácpa, dyspepsie, zvracení ²⁵	Dysfagie ⁷	Pankreatitida ¹ , intestinální obstrukce/ileus		
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		Zvýšení sérové alaninaminotransferázy (ALT) ³ , zvýšení gamaglutamyltransferázy ³	Zvýšení sérové aspartátamino Transferázy (AST) ³	Žloutenka ⁵ , Hepatitida		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>					Angioedém ⁵ , Stevens-Johnsonův syndrom ⁵	Toxická epidermální nekrolýza, multifórní erytém, léková reakce s eozinofilií a systémovým i příznaky (DRESS), Kožní vaskulitida
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>					Rhabdomyolýza	
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>			Retence moči			
<i>Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím</i>						Syndrom z vysazení léku u novorozenců ³¹
<i>Poruchy reprodukčního systému a choroby prsu</i>			Sexuální dysfunkce	Priapismus, galaktorea, zvětšení prsů,		

				poruchy menstruace		
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Symptomy z vysazení/přerušení léčby ^{1,9}	Mírná astenie, periferní edémy, podrážděnost, pyrexie		Maligní neuroleptický syndrom ¹ , hypotermie		
<i>Výšetření</i>				Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi ¹⁴		

- (1) Viz bod 4.4.
- (2) Obvykle během prvních dvou týdnů léčby se může vyskytnout somnolence, která zpravidla při dalším podávání kvetiapinu ustoupí.
- (3) U některých pacientů, kterým byl podáván kvetiapin, bylo pozorováno asymptomatické zvýšení (kdykoliv změna z normálu na > 3x ULN) hladin sérových transamináz (ALT, AST) nebo gama-GT. Zvýšené hodnoty byly obvykle reverzibilní s pokračující léčbou kvetiapinem.
- (4) Kvetiapin může, stejně jako jiná antipsychotika, která blokují alfa1-adrenergní receptory, často vyvolat ortostatickou hypotenzi spojenou se závratěmi, tachykardií a u některých pacientů synkopou, zejména během úvodního období titrace dávky (viz bod 4.4).
- (5) Odhad výskytu těchto nežádoucích účinků je založen pouze na postmarketinkových údajích.
- (6) Glukosa v krvi nalačno ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/l) nebo glukosa v krvi po jídle ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) přinejmenším v jednom případě
- (7) Zvýšení počtu případů dysfagie u kvetiapinu oproti placebo byl pozorován pouze v klinických studiích u bipolární deprese
- (8) Založeno na více než 7% zvýšení tělesné hmotnosti oproti výchozí hmotnosti. Vyskytuje se převážně v prvních týdnech léčby u dospělých.
- (9) Následující symptomy z vysazení byly nejčastěji pozorovány v akutních, placebo-kontrolovaných klinických studiích monoterapie, které hodnotily příznaky z vysazení: insomnie, nevolnost, bolest hlavy, průjem, zvracení, závratě a podrážděnost. Po 1 týdnu po vysazení výskyt těchto reakcí významně poklesl.
- (10) Triglyceridy ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) - (pacienti ≥ 18 let) nebo ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) - (pacienti < 18 let) přinejmenším v jednom případě.
- (11) Cholesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) - (pacienti ≥ 18 let) nebo ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) - (pacienti < 18 let) přinejmenším v jednom případě. Zvýšení hladiny LDL cholesterolu ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) bylo pozorováno velmi často. Průměrná změna mezi pacienty s tímto zvýšením byla 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
- (12) Viz text níže.
- (13) Destičky $\leq 100 \times 10^9/l$ přinejmenším v jednom případě.
- (14) Založeno na hlášení nežádoucích účinků z klinických studií - zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, které nebylo spojeno s neuroleptickým maligním syndromem.
- (15) Hladiny prolaktinu (pacienti > 18 let): > 20 $\mu\text{g/l}$ (> 869,56 pmol/l) muži; > 30 $\mu\text{g/l}$ (> 1304,34 pmol/l) ženy kdykoliv.
- (16) Může vést k pádům.
- (17) HDL cholesterol: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) muži; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) ženy kdykoliv.
- (18) Incidence pacientů se změnou QT intervalu z < 450 ms na ≥ 450 ms, s ≥ 30 ms zvýšením. V placebem kontrolovaných studiích s kvetiapinem byla průměrná změna a incidence pacientů s klinicky významnou změnou podobná mezi kvetiapinem a placebem.
- (19) Změna z > 132 mmol/l na ≤ 132 mmol/l v nejméně jednom případě.
- (20) Případy sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování byly hlášeny v průběhu terapie kvetiapinem nebo krátce po ukončení léčby (viz body 4.4 a 5.1).
- (21) Viz bod 5.1.

- (22) Pokles hemoglobinu na ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) u mužů, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) u žen v nejméně jednom případě došlo u 11 % pacientů léčených kvetiapiinem ve všech studiích, včetně otevřených rozšíření. Průměrné maximální snížení hemoglobinu bylo u těchto pacientů kdykoliv -1,50 g/dl.
- (23) Tato hlášení se často vyskytovala u pacientů trpících tachykardií, závratí, ortostatickou hypotenzí, a/nebo se skrytým srdečním/respiračním onemocněním.
- (24) Na základě posunu od normálních výchozích hodnot k potenciálně klinicky významným hodnotám kdykoliv ve všech studiích. Posuny v celkovém T4, volném T4, celkovém T3 a volném T3 jsou definovány jako $< 0,8 \times$ LLN (pmol/l) a posun v TSH jako > 5 mIU/l kdykoli.
- (25) Založena na zvýšené míře zvracení u starších pacientů (≥ 65 let).
- (26) Na základě posunu od výchozích hodnot $\geq 1,5 \times 10^9/l$ na $< 0,5 \times 10^9/l$ kdykoliv ve všech studiích a na základě pacientů se závažnou neutropenií ($< 0,5 \times 10^9/l$) a infekce během všech klinických studií kvetiapiinu (viz bod 4.4).
- (27) Na základě posunu od normálních výchozích hodnot k potenciálně klinicky významným hodnotám kdykoliv ve všech studiích. Posuny v eosinofilech jsou definovány jako $>1 \times 10^9$ buněk/l kdykoliv.
- (28) Na základě posunu od normálních výchozích hodnot k potenciálně klinicky významným hodnotám kdykoliv ve všech studiích. Posuny v leukocytech jsou definovány jako $< 3 \times 10^9$ buněk/l kdykoliv.
- (29) Na základě hlášení nežádoucího účinku metabolický syndrom ze všech klinických studií s kvetiapiinem.
- (30) U některých pacientů bylo v klinických studiích pozorováno zhoršení více než jednoho metabolického faktoru – tělesné hmotnosti, hladiny glukosy a lipidů v krvi (viz bod 4.4).
- (31) Viz bod 4.6.
- (32) Může se vyskytnout při nebo krátce po zahájení léčby a je spojena s hypotenzí a/nebo synkopou. Četnost je založena na hlášení nežádoucí příhody bradykardie a souvisejících příhod ve všech klinických studiích kvetiapiinu.
- (33) Na základě jedné retrospektivní nerandomizované epidemiologické studie.

Případy prodloužení QT intervalu, ventrikulární arytmie, náhlé nevyjasněné smrti, zástavy srdce a Torsade de Pointes byly hlášeny při užívání neuroleptik a jsou považovány za účinky celé skupiny (viz bod 4.4).

V souvislosti s léčbou kvetiapiinem byly hlášeny těžké kožní nežádoucí účinky (SCARs) zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN), lékovou reakcí s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS).

Pediatrická populace

Stejně nežádoucí účinky jako popsané u dospělých výše by měly být uvažovány pro děti a dospívající. Následující tabulka shrnuje nežádoucí účinky, které se vyskytují s vyšší frekvencí v kategorii dětí a dospívajících (10 až 17 let) než u dospělé populace nebo nežádoucí účinky, které nebyly u dospělé populace identifikovány.

Tab. 2: Nežádoucí účinky, které se vyskytují s vyšší frekvencí v kategorii dětí a dospívajících než u dospělé populace nebo které nebyly u dospělé populace identifikovány
Četnost nežádoucích účinků je rozdělena následovně: Velmi časté ($> 1/10$), časté ($> 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($> 1/1000$, $< 1/100$), vzácné ($> 1/10\,000$, $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté
Endokrinní poruchy	Zvýšení hladiny prolaktinu ¹	
Poruchy metabolismu a výživy	Zvýšená chuť k jídlu	

<i>Poruchy nervového systému</i>	Extrapyramidové symptomy ^{3, 4}	Synkopa
<i>Cévní poruchy</i>	Zvýšený krevní tlak ²	
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		Rinitida
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Zvracení	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		Podrážděnost ³

- (1) Hladiny prolaktinu (pacienti < 18 let): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) muži; > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) ženy kdykoliv. Méně než 1 % pacientů zaznamenalo zvýšení hladiny prolaktinu na > 100 µg/l.
- (2) Založeno na změně nad klinicky signifikantní hranici (podle kritérií National Institute of Health) nebo zvýšení > 20 mmHg u systolického nebo > 10 mmHg u diastolického tlaku kdykoliv ve dvou akutních (3-6 týdnů) placebem kontrolovaných studiích u dětí a dospívajících.
- (3) Poznámka: Frekvence je shodná s pozorovanou u dospělých, ale podrážděnost může být u dětí a dospívajících asociována s odlišnými klinickými aspekty oproti dospělým.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy

Obecně odpovídaly hlášené známky a symptomy vystupňování známých farmakologických účinků léčivé látky, tj. ospalosti a sedace, tachykardie a 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 Ortostatická hypotenze).

Léčba předávkování

Pro kветiapiн není k dispozici žádné specifické antidotum. V případě vážných příznaků je třeba vždy vzít v úvahu možnost současné intoxikace několika léky a doporučují se postupy intenzivní péče, včetně zajištění a udržování dýchání, zabezpečení adekvátního přísunu kyslíku a ventilace a monitorování 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 arytmií, jakékoliv srdeční blokády nebo rozšíření komplexu QRS.

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

V případě předávkování kvetiapiem by refrakterní hypotenze měla být léčena vhodnými opatřeními, jako jsou nitrožilní tekutiny a/nebo sympatomimetika. Adrenalinu a dopaminu je třeba se vyhnout, protože beta stimulace může prohloubit hypotenzi v případě kvetiapiem vyvolané alfa blokády.

Pečlivý lékařský dohled a monitorování musí pokračovat až do úplného vyléčení pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antipsychotika; diazepiny, oxazepiny, tiazepiny a oxepiny
ATC kód: N05A H04

Mechanismus účinku

Kvetiapi je atypické antipsychotikum. Kvetiapi a norkvetiapi, jeho aktivní metabolit v lidské plazmě, reagují s celou řadou neurotransmiterových receptorů. Kvetiapi a norkvetiapi mají afinitu k serotoninovým (5HT₂) a dopaminovým D₁ a D₂ receptorům v mozku. Klinické antipsychotické vlastnosti a slabé extrapyramidové nežádoucí účinky (EPS) kvetiapiu ve srovnání s typickými antipsychotiky jsou připisovány právě kombinaci receptorového antagonismu s vyšší selektivitou pro 5HT₂ oproti D₂ receptorům. Kvetiapi a norkvetiapi 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. Kvetiapi má také nízkou či nemá žádnou afinitu k muskarinovým receptorům, kdežto norkvetiapi má střední až vysokou afinitu k některým muskarinovým receptorům, což může vysvětlit anticholinergní (muskarinové) účinky. Inhibice NET (norepinephrine transporter – NET) norkvetiapiem a částečný antagonismus na 5HT_{1A} receptoru může přispívat k terapeutické účinnosti kvetiapiu jako antidepresiva.

Farmakodynamické účinky

Kvetiapi je účinný v testech antipsychotické aktivity, jako je podmíněná vyhýbavá odpověď (conditioned avoidance). Blokuje také účinek dopaminových agonistů, měřeno buď podle chování, nebo elektrofyziologicky a zvyšuje koncentraci dopaminových metabolitů, neurochemický index blokády D₂-receptorů.

V preklinických testech predikce EPS, je kvetiapi jiný než typická antipsychotika a má atypický profil. Kvetiapi po dlouhodobém podávání nezpůsobuje hypersensitivitu dopaminových D₂-receptorů. Kvetiapi způsobuje jen slabou katalepsi v dávkách účinných při blokování dopaminových D₂-receptorů. Kvetiapi při dlouhodobém podávání projevuje selektivní účinek na limbický systém tím, že tvoří depolarizační blokádu mesolimbických, ale ne nigrostriálních neuronů obsahujících dopamin. Při akutním a chronickém podávání opicím rodu *Cebus* po předchozí senzibilizaci haloperidolem nebo bez ní vykazuje kvetiapi minimální dystonické riziko (viz bod 4.8).

Klinická účinnost

Schizofrenie

Ve třech placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů se schizofrenií, s použitím různých dávek kvetiapinu nebyly zjištěny rozdíly mezi skupinami léčenými kvetiapinem a placebem v incidenci EPS, nebo současném užívání anticholinergik. Jedna placebem kontrolovaná studie hodnotící fixní dávky kvetiapinu v rozmezí 75 až 750 mg/den nepřinesla důkazy zvýšení EPS či souběžného užívání anticholinergik. Dlouhodobá účinnost kvetiapinu v prevenci relapsů schizofrenie nebyla v zaslepených klinických studiích ověřena. V otevřených studiích u pacientů se schizofrenií byl kvetiapin účinný na udržení klinického zlepšení během pokračující léčby u pacientů, kteří odpovídali na iniciační léčbu, což naznačuje jistou dlouhodobou účinnost.

Bipolární porucha

Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích hodnotících dávky kvetiapinu až do 800 mg/den používaných k léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod, z čehož byly 2 studie provedeny pro monoterapii a 2 pro kombinovanou léčbu s lithiem nebo divalproexem, nebyly nalezeny rozdíly v incidenci EPS nebo současného užívání anticholinergik mezi skupinami léčenými kvetiapinem a placebem.

Ve dvou klinických studiích bylo prokázáno, že kvetiapin podávaný v monoterapii je účinnější než placebo pro 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 za poslední týden byla u respondérů přibližně 600 mg/den a přibližně 85 % respondérů užívalo dávku v rozmezí 400-800 mg denně.

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

V klinických studiích, které byly pokračováním dvou předešlých studií u pacientů s depresivní epizodou, kteří reagovali na podávání kvetiapinu s okamžitým uvolňováním v dávce 300 mg nebo 600 mg/den, 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 příhody nálady (manické, smíšené nebo depresivní). Kvetiapin byl podáván dvakrát denně v dávce 400 mg až 800 mg za den v kombinaci s lithiem nebo valproátem.

V 6týdenní randomizované studii lithia a kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním v porovnání s placebem a kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním u dospělých pacientů s akutní mánií byl rozdíl střední hodnoty zlepšení v YMRS mezi skupinou s přidaným lithiem a skupinou s

přidaným placebem 2,8 bodu a rozdíl v % respondérů (odpověď definovaná 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 recidivy u pacientů s manickými, depresivními nebo smíšenými epizodami byl kvetiapin úspěšnější než placebo v prodloužení doby do návratu epizody (manická, depresivní nebo smíšená epizoda) u pacientů s bipolární poruchou I. Počet pacientů, kteří zaznamenali recidivu, byl 91 (22,5 %) ve skupině kvetiapinu, 208 (51,5 %) ve skupině placebo a 95 (26,1 %) ve skupině lithia. U pacientů reagujících na kvetiapin při srovnání pokračování léčby kvetiapinem oproti změně kvetiapinu na lithium výsledky ukázaly, že změna na lithium se nezdá být spojena s prodloužením doby do recidivy epizody poruchy nálady.

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

Klinická bezpečnost

V krátkodobých, placebem kontrolovaných klinických studiích u schizofrenie a bipolární mánie byla souhrnná incidence extrapyramidových symptomů podobná jako u placebo (schizofrenie: 7,8 % u kvetiapinu a 8,0 % u placebo; bipolární mánie: 11,2 % u kvetiapinu a 11,4 % u placebo). Vysoký podíl extrapyramidových symptomů byl pozorován u pacientů léčených kvetiapinem v porovnání s placebem v krátkodobých, placebem kontrolovaných studiích u depresivní poruchy a bipolární deprese. V krátkodobých, placebem kontrolovaných klinických studiích bipolární deprese byla souhrnná incidence extrapyramidových symptomů 8,9 % u kvetiapinu v porovnání s 3,8 % u placebo. V krátkodobých, placebem kontrolovaných klinických studiích monoterapie u depresivní poruchy byla souhrnná incidence extrapyramidových symptomů 5,4 % u kvetiapinu a 3,2 % u placebo. V krátkodobé, placebem kontrolované klinické studii monoterapie u starších pacientů s depresivní poruchou byla souhrnná incidence extrapyramidových symptomů 9,0 % u kvetiapinu a 2,3 % u placebo. U bipolární deprese i depresivní poruchy nepřekročila incidence jednotlivých nežádoucích příhod (např. akatizie, extrapyramidová porucha, třes, dyskineze, dystonie, mimovolní svalové kontrakce, psychomotorická hyperaktivita a ztuhlost svalů) 4 % v žádné terapeutické skupině.

V krátkodobých, placebem kontrolovaných klinických studiích s fixní dávkou (50 mg/den až 800 mg/den) (v délce 3 až 8 týdnů) se průměrný nárůst tělesné hmotnosti pohyboval od 0,8 kg u 50mg denní dávky do 1,4 kg u 600mg denní dávky (s nižším nárůstem u 800mg denní dávky), v porovnání s 0,2 kg u pacientů léčených placebem. Procento pacientů léčených kvetiapinem, kteří přibrali ≥ 7 % tělesné hmotnosti, se pohybovalo od 5,3 % u 50mg denní dávky do 15,5 % u 400mg denní dávky (s nižším nárůstem u 600 a 800mg denní dávky), v porovnání s 3,7 % u pacientů léčených placebem.

V 6týdenní randomizované studii lithia a kvetiapinu v porovnání s placebem a kvetiapinem u dospělých pacientů s akutní mánií se ukázalo, že kombinace kvetiapinu s lithiem vede k více nežádoucím příhodám (63 % vs. 48 % u kvetiapinu v kombinaci s placebem). Bezpečnostní výsledky ukázaly vyšší incidenci extrapyramidových symptomů, které byly hlášeny u 16,8 % pacientů ve skupině s přidaným lithiem a 6,6 % ve skupině s přidaným placebem, většinou se jednalo o třes hlášený u 15,6 % pacientů ve skupině s přidaným lithiem a 4,9 % ve skupině s přidaným placebem. Incidence somnolence byla vyšší ve skupině s kvetiapinem a přidaným

lithiem (12,7 %) v porovnání s kvetiapiinem a přidáním placebem (5,5 %). Kromě toho vyšší procento pacientů léčených ve skupině s přidáním lithiem (8,0 %) zaznamenalo nárůst tělesné hmotnosti (≥ 7 %) na konci léčby v porovnání s pacienty ve skupině s přidáním placebem (4,7 %).

Dlouhodobější studie prevence relapsu měly otevřené období (v délce 4 až 36 týdnů), během kterého byli pacienti léčeni kvetiapiinem, po kterém následovalo randomizované vysazovací období, během kterého byli pacienti randomizováni do skupiny s kvetiapiinem či placebem. U pacientů randomizovaných k léčbě kvetiapiinem byl průměrný nárůst tělesné hmotnosti během otevřeného období 2,56 kg, a do 48. týdne randomizovaného období byl průměrný nárůst hmotnosti 3,22 kg, v porovnání s otevřenou úvodní částí studie. U pacientů randomizovaných k léčbě placebem byl průměrný nárůst hmotnosti během otevřeného období 2,39 kg, a do 48. týdne randomizovaného období byl průměrný nárůst hmotnosti 0,89 kg, v porovnání s otevřenou úvodní částí studie.

V placebem kontrolovaných studiích u starších pacientů s psychózou související s demencí nebyla incidence cerebrovaskulárních nežádoucích příhod na 100 paciento-roků vyšší u pacientů léčených kvetiapiinem než u pacientů léčených placebem.

Ve všech krátkodobých klinických studiích kontrolovaných placebem při užití monoterapie u pacientů se základním počtem neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$ byla incidence přinejmenším jednoho výskytu posunu k počtu neutrofilů $< 1,5 \times 10^9/l$ 1,9 % u pacientů léčených kvetiapiinem ve srovnání s 1,5 % u pacientů léčených placebem. Incidence posunu k $> 0,5$ až $< 1,0 \times 10^9/l$ byla stejná (0,2 %) u pacientů léčených kvetiapiinem a u pacientů léčených placebem. Ve všech klinických studiích (kontrolovaných placebem, otevřených, s aktivním komparátorem) u kvetiapiinem léčených pacientů se základním počtem neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$ byla incidence přinejmenším jednoho výskytu posunu počtu neutrofilů na $< 1,5 \times 10^9/l$ 2,9 % a u posunu na $< 0,5 \times 10^9/l$ byla incidence 0,21 %.

Léčba kvetiapiinem byla spojována s na dávce závislým snížením hladin hormonů štítné žlázy. Incidence posunů TSH byla 3,2 % u kvetiapiinu versus 2,7 % u placeba. Incidence recipročních, potenciálně klinicky signifikantních posunů T_3 a T_4 a TSH 0,0 % byla v těchto studiích vzácná a pozorované změny v hladinách hormonů štítné žlázy nebyly spojené s klinicky symptomatickou hypotyreózou.

Snížení celkového a volného T_4 bylo nejvyšší v prvních šesti týdnech léčby kvetiapiinem bez dalšího poklesu během dlouhodobé léčby. Asi u 2/3 všech případů bylo vysazení kvetiapiinu spojeno s vymizením účinků na celkový a volný T_4 , bez ohledu na délku léčby.

Katarakta/zákal oční čočky

V klinické studii hodnotící kataraktogenní potenciál kvetiapiinu (200-800 mg/den) ve srovnání s risperidonem (2-8 mg/den) u pacientů se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou nebylo procentální zastoupení pacientů se zvýšeným stupněm zákalu oční čočky u kvetiapiinu vyšší (4 %) ve srovnání s risperidonem (10 %) u pacientů exponovaných léčbě nejméně 21 měsíců.

Pediatrická populace

Klinická účinnost

Účinnost a bezpečnost kvetiapinu byla zkoumána v 3týdenní placebem kontrolované studii při léčbě mánie (n= 284 pacientů z USA ve věku 10-17). Okolo 45 % pacientů mělo další diagnózu ADHD. Navíc probíhala 6týdenní placebem kontrolovaná studie léčby schizofrenie (n = 222 pacientů ve věku 13-17). Z obou studií byli vyloučeni pacienti, u nichž bylo známo, že nereagují na kvetiapin. Léčba kvetiapinem byla zahájena dávkou 50 mg/den a druhý den zvýšena 100 mg/den; následně byla dávka titrována k cílové dávce (mánie 400-600 mg/den; schizofrenie 400-800 mg/den) zvyšováním o 100 mg/den podáváno dvakrát až třikrát denně.

Ve studii mánie byl rozdíl v LS průměrné změně od počátečního stavu v YMRS celkové skóre (aktivní minus placebo) -5,21 pro kvetiapin 400 mg/den a -6,56 pro kvetiapin 600 mg/den. Míra odpovědi (YMRS zlepšení ≥ 50 %) byla 64 % pro kvetiapin 400 mg/den, 58 % pro 600 mg/den a 37 % u placeba.

Ve studii schizofrenie byl rozdíl v LS průměrné změně od počátečního stavu v PANSS celkovém skóre (aktivní minus placebo) -8,16 pro kvetiapin 400 mg/den a -9,29 pro kvetiapin 800 mg/den. Ani nízká dávka (400 mg/den) ani vysoká dávka (800 mg/den) kvetiapinu nebyla úspěšnější než placebo s ohledem na procento pacientů dosahující odpověď definovanou jako ≥ 30 % redukcí oproti výchozímu stavu v PANSS celkovém skóre. U mánie i schizofrenie vedly vyšší dávky k početně nižšímu poměru odpovědí.

Ve třetí, krátkodobé, placebem kontrolované klinické studii monoterapie kvetiapinem u dětí a dospívajících pacientů (10-17 let věku) u bipolární deprese nebyla účinnost prokázána.

Nejsou dostupná data o udržení účinnosti nebo prevenci recidivy v této věkové kategorii.

Klinická bezpečnost

V krátkodobých klinických studiích s kvetiapinem u pediatrických pacientů popsanych výše byl výskyt extrapyramidových symptomů (EPS) 12,9 % u kvetiapinu versus 5,3 % u placeba u pacientů se schizofrenií, 3,6 % versus 1,1 % u pacientů s bipolární mánií a 1,1 % versus 0 % ve studii s bipolární depresí. Výskyt nárůstu tělesné hmotnosti o ≥ 7 % od počátku léčby pro kvetiapin versus placebo byl 17 % versus 2,5 % u schizofrenie a bipolární mánie a 13,7 % versus 6,8 % u bipolární deprese. Výskyt sebevražedných příhod byl pro kvetiapin versus placebo 1,4 % versus 1,3 % u schizofrenie, 1,0 % versus 0 % u bipolární mánie a 1,1 % versus 0 % u bipolární deprese. Během rozšířené fáze sledování po léčbě ve studii s bipolární depresí byly zachyceny u dvou pacientů dodatečné sebevražedné příhody, jeden z nich byl v době příhody léčen kvetiapinem.

Dlouhodobá bezpečnost

26týdenní otevřené prodloužení akutních studií (n= 380 pacientů) s flexibilními dávkami kvetiapinu 400-800 mg/den poskytlo dodatečná bezpečnostní data. U dětí a dospívajících bylo hlášeno zvýšení tlaku krve a nežádoucí účinky zvýšená chuť k jídlu, extrapyramidové příznaky a zvýšení sérového prolaktinu byly u dětí a dospívajících hlášeny s vyšší frekvencí než u dospělých pacientů (viz body 4.4 a 4.8). Co se týče nárůstu tělesné hmotnosti, při úpravě pro normální růst při delším časovém období bylo zvýšení nejméně 0,5 standardní odchylky oproti výchozímu stavu Body Mass Index (BMI) považováno za klinicky významnou změnu; 18,3 % pacientů léčených kvetiapinem nejméně 26 týdnů splnilo toto kritérium.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se kvetiapin dobře absorbuje a rozsáhle metabolizuje. Biologická dostupnost kvetiapinu není výrazně ovlivněna užitím s jídlem. Maximální molární koncentrace aktivního metabolitu norkvetiapinu v ustáleném stavu činí 35 % těch pozorovaných u kvetiapinu. Poločas

eliminace kvetiapinu je 7 hodin a norkvetiapinu 12 hodin.

Farmakokinetika kvetiapinu a norkvetiapinu je lineární ve schváleném dávkovém rozmezí.

Distribuce

Kvetiapin se přibližně z 83 % váže na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

Kvetiapin se intenzivně metabolizuje v játrech, po podání radioaktivně značeného kvetiapinu je možno v moči nebo stolici nalézt méně než 5 % původní sloučeniny v nezměněné formě.

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

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

In vitro byly kvetiapin a několik jeho metabolitů (včetně norkvetiapinu) shledány slabými inhibitory lidského cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4. *In vitro* je inhibice CYP pozorována pouze v koncentracích asi 5-50krát vyšších než jsou pozorované u člověka při dávce v rozmezí 300-800 mg/den. Na základě těchto *in vitro* výsledků je nepravděpodobné, že by současné podávání kvetiapinu a jiných léků vedlo ke klinicky významné lékové inhibici metabolismu jiného léku zprostředkovaného cytochromem P450. Ze studií na zvířatech vyplývá, že kvetiapin může indukovat enzymy cytochromu P450. Nicméně ve specifické interakční studii u psychotických pacientů po podání kvetiapinu nebyl nalezen vzestup 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 až 50 % nižší než u pacientů ve věku 18 až 65 let.

Porucha funkce ledvin

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

Pediatrická populace

Farmakokinetická data byla odebírána u 9 dětí ve věku 10-12 let a 12 dospívajících se stabilní léčbou 400 mg kvetiapinu dvakrát denně. V ustáleném stavu byly dávkově normalizované plazmatické hladiny mateřské látky kvetiapinu u dětí a dospívajících (10-17 let) obecně podobné dospělým, nicméně C_{max} u dětí bylo na horním konci rozmezí pozorovaného u dospělých. AUC a C_{max} aktivního metabolitu norkvetiapinu bylo vyšší, přibližně 62 % (AUC) a 49 % (C_{max}) u dětí (10-12 let), a 28 % (AUC) a 14 % (C_{max}) u dospívajících (13-17 let), ve srovnání s dospělými.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V řadě *in vitro* a *in vivo* studiích genotoxicity nebyl nalezen žádný důkaz genotoxicity. U laboratorních zvířat byly při klinicky relevantní úrovni expozice pozorovány následující rozdíly, které dosud ještě nebyly potvrzeny dlouhodobými klinickými studiemi:

U potkanů byla pozorována depozice pigmentu ve štítné žláze,
u opic rodu *Cynomolgus* byla pozorována hypertrofie folikulárních buněk štítné žlázy, snížení plazmatických hladin T_3 , snížení koncentrace hemoglobinu a pokles počtu červených a bílých krvinek,
a u psů byla nalezena opacita čočky a katarakta (katarakt/zákal čočky viz bod 5.1).

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Hypromelosa 2910/15 (E464)
Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého
Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Sodná sůl karboxymethylškrobu (Typ A)
Magnesium-stearát
Granulovaná mikrokrytalická celulóza
Mastek
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potah:

25 mg:

Červený a žlutý oxid železitý (E 172)
Hypromelosa 2910 (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 400

Oranžová žlut' (E110)

200 mg:

Hyprolosa (E463)

Hypromelosa 2910 (E464)

Mastek

Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Neprůhledný PVC/Al blistr

Velikost balení:

25 mg:

– 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 a 240 tablet

200 mg:

– 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 180 a 240 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viphaarm S.A.

ul. A. i F. Radziwiłłow 9

05-850 Ożarów Mazowiecki

Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Derin 25 mg potahované tablety: 68/053/09-C

Derin 200 mg potahované tablety 68/056/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 1. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 4. 12. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 6. 2024