

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Quetiapin Teva Retard 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Quetiapin Teva Retard 300 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Quetiapin Teva Retard 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 200 mg kvetiapinu (jako kvetiapin-fumarát).

Jedna tableta obsahuje 300 mg kvetiapinu (jako kvetiapin-fumarát).

Jedna tableta 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

Kvetiapin 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 (klinická/unipolární deprese, Major Depressive Disorder, MDD), u kterých byla suboptimální

odpověď na podávání antidepresiv v monoterapii (viz bod 5.1). Před zahájením léčby musí lékař zvážit bezpečnostní profil 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

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

K léčbě depresivních epizod u bipolární poruchy

Kvetiapin 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), 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.

Přípravek Quetiapin Teva Retard o síle 50 mg či 100 mg není na trhu k dispozici. Pro tato dávkování jsou na trhu k dispozici jiné přípravky obsahující kvetiapin.

Prevence rekurence u bipolární poruchy

Při prevenci manické, smíšené nebo depresivní epizody u bipolární poruchy by pacienti, kteří odpovídali na léčbu kvetiapinem při akutní léčbě bipolární poruchy, měli pokračovat v léčbě se stejnou dávkou podávanou na noc. Dávka by měla být upravena podle klinické odezvy a snášenlivosti u jednotlivých pacientů v dávkovém rozmezí 300 až 800 mg/den. Je důležité, aby se při udržovací léčbě užívala nejnižší účinná dávka.

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

Kvetiapin 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.

Přechod z léčby tabletami kvetiapinu s okamžitým uvolňováním:

K dosažení vhodnějšího dávkovacího režimu u pacientů, kteří jsou v současné době léčeni tabletami kvetiapinu s okamžitým uvolňováním, lze tyto pacienty převést na Quetiapin Teva Retard tablety s prodlouženým uvolňováním v ekvivalentní denní dávce podávané jednou denně. Může být nezbytné dávku individuálně titrovat.

Starší pacienti:

Při podávání kvetiapinu starším lidem, stejně jako u ostatních antipsychotik a antidepresiv, je třeba zvýšené opatrnosti, zejména při úvodní titraci dávky. Je možné, že rychlost titrace dávky kvetiapinu bude muset být pomalejší a denní terapeutická dávka nižší než u mladších pacientů. Průměrná plazmatická clearance kvetiapinu je u starších osob o 30–50 % nižší než u mladších pacientů. Úvodní 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/den po dobu prvních 3 dnů, a 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 kvetiapin 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 kvetiapin opatrně u pacientů s poruchou funkce jater, zejména při úvodní titraci dávky. Pacienti s 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

Kvetiapin má být užíván jednou denně, bez jídla. Tablety se mají polykat celé, nesmí se púlit, žvýkat nebo drtit.

Tableta s prodlouženým uvolňováním si zachovává svůj tvar a uvolňuje účinnou látku během celého trávení a je vyloučena neporušená ve stolici.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku 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 diagnózu pacienta a podávanou dávku.

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

Pediatrická populace

Nedoporučuje se podávat kvetiapin dětem a dospívajícím do 18 let, neboť chybí údaje podporující použití v této věkové skupině. Klinické studie s kvetiapinem prokázaly, že vedle známého bezpečnostního profilu přípravku identifikovaného u dospělých (viz bod 4.8), existují některé

nežádoucí účinky, které se vyskytují s vyšší frekvencí u dětí a dospívajících než u dospělých (zvýšená chuť k jídlu, zvýšené sérové koncentrace prolaktinu, zvracení, rinitida a synkopa), nebo mohou mít různé důsledky pro děti a dospívající (extrapyramidové symptomy a iritabilita) a jeden nežádoucí účinek, který nebyl dříve identifikován u dospělých (zvýšený krevní tlak). U dětí a dospívajících byly též pozorovány změny funkce štítné žlázy.

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

Podávání kvetiapinu dětem a dospívajícím se schizofrenií, bipolární máníí 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 a klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškození a sebevraždy (příhod souvisejících 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 klinických 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 spojených 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 pečovatelé) 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 25 let) pozorováno zvýšené riziko příhod spojených se sebevraždou ve srovnání s placebem (3,0 % vs 0 %). V klinických studiích u pacientů s MDD byl výskyt sebevražedného chování pozorovaný u mladých dospělých pacientů (mladších než 25 let) 2,1 % (3/144) pro kvetiapin a 1,3 % (1/75) pro placebo. Populační retrospektivní studie kvetiapinu v léčbě pacientů s depresivní poruchou ukázala zvýšené riziko sebepoškození a sebevraždy u pacientů ve věku 25 až 64 let bez anamnézy sebepoškození při užívání kvetiapinu současně s dalšími 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 -bod 4.8).

Extrapiramidové 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 nebo příznaky tardivní dyskineze, je třeba snížit dávku kvetiapinu nebo přerušit léčbu. Příznaky tardivní dyskineze se mohou zhoršit nebo dokonce objevit až po přerušení léčby (viz bod 4.8).

Somnolence a závrat'

Léčba kvetiapinem byla spojena se somnolencí a podobnými příznaky, jako je sedace (viz bod 4.8). V klinických studiích u pacientů s bipolární depresí a depresivní nemocí 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 syndrom spánkové apnoe. Kvetiapin by měl být užíván s opatrností u pacientů, kteří souběžně užívají látky tlumící centrální nervový systém a kteří mají spánkovou apnoe v anamnéze nebo je u nich riziko jejího rozvoje, např. u pacientů s nadváhou/obézními nebo u mužů.

Záchvaty

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.

Serotoninový syndrom

Současné podávání přípravku Quetiapin Teva Retard 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.

Těžká neutropenie a agranulocytóza

V klinických studiích s kvetiapiinem byl hlášen výskyt těžké neutropenie ($< 0,5 \times 10^9/l$). Většina případů těžké neutropenie se objevila v průběhu několika prvních měsíců léčby kvetiapiinem. Souvislost s dávkou léčiva nebyla potvrzena. V průběhu poregistračního období byly některé případy fatální. Možnými rizikovými faktory pro vznik neutropenie jsou: existující nízký počet bílých krvinek a poléková neutropenie v anamnéze. V některých případech se však objevila i u pacientů bez existujících rizikových faktorů. Léčbu kvetiapiinem je třeba přerušit u pacientů s počtem neutrofilů $< 1,0 \times 10^9/l$. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky infekce a pravidelně kontrolovat počet neutrofilů (dokud nepřesáhnou hodnotu $1,5 \times 10^9/l$) (viz bod 5.1).

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

Pacienti mají být poučeni, aby kdykoliv v průběhu léčby přípravkem Quetiapin Teva Retard 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 (absolute neutrophil count - ANC), zvláště pokud neexistují jiné predisponující okolnosti.

Anticholinergní (muskarinové) účinky

Norkvetiapin, aktivní metabolit kvetiapiinu, má střední až vysokou afinitu k několika podtypům muskarinových receptorů. To přispívá k výskytu nežádoucích reakcí odrážejících anticholinergní účinky, pokud je kvetiapin používán v terapeutických dávkách, podáván souběžně s jinými léčivými přípravky, které mají anticholinergní účinky, a v případě předávkování. Kvetiapin je třeba užívat s opatrností u pacientů, kteří užívají léčivé přípravky s anticholinergními (muskarinovými) účinky. Kvetiapin je třeba užívat s opatrností u pacientů s diagnózou či anamnézou retence moči, klinicky významné hypertrofie prostaty, obstrukce střeva nebo podobných stavů, zvýšeného nitroočního tlaku nebo glaukomu úzkého úhlu (viz body 4.5, 4.8, 5.1 a 4.9).

Interakce

Viz bod 4.5.

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

Tělesná hmotnost

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

Hyperglykémie

Během léčby kvetiapihem 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 kvetiapihu, 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 kvetiapihem 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 užití terapeutických dávek (viz bod 4.8) a při předávkování (viz bod 4.9). Podobně jako u jiných antipsychotik je potřebná opatrnost při předepisování kvetiapihu pacientům s kardiovaskulárním onemocněním nebo s rodinnou anamnézou prodloužení intervalu QT. Stejná opatrnost je potřebná při předepisování kvetiapihu 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 kvetiapihu.

Závažné kožní nežádoucí reakce

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), včetně Stevens-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), erythema multiforme (EM) a polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální, byly při léčbě kvetiapihem hlášeny velmi vzácně. SCAR se běžně projevují jedním nebo více z následujících příznaků: rozsáhlá kožní vyrážka, která může být svědivá nebo spojená s pustulami, exfoliativní dermatitida, horečka, lymfadenopatie a možná eozinofilie nebo neutrofilie. Většina těchto reakcí se objevila do 4 týdnů po zahájení léčby kvetiapihem, některé reakce DRESS se objevily do 6 týdnů po zahájení léčby kvetiapihem. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto závažné kožní reakce, je třeba kvetiapih okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu.

Vysazení léčby

Při náhlém ukončení léčby kvetiapihem byla pozorována nespavost, nauzea, bolest hlavy, průjem, zvracení, závratě a podrážděnost. Doporučuje se postupné vysazování pod dobu nejméně 1 až 2 týdnů (viz bod 4.8).

Psychóza u starších pacientů s demencí

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

V randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s demencí bylo pozorováno 3násobně zvýšené riziko cerebrovaskulárních nežádoucích účinků u některých atypických antipsychotik. Mechanismus zvýšeného rizika není znám. Zvýšené riziko nelze vyloučit u jiných

antipsychotik a jiných populací pacientů. Kvetiapin je třeba používat opatrně u pacientů s rizikovými faktory pro cévní mozkovou příhodu.

Metaanalýzou u atypických antipsychotik bylo zjištěno, že starší pacienti s demencí mají zvýšené riziko úmrtí ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Ve dvou 10týdenních placebem kontrolovaných klinických studiích s kvetiapiinem a se stejnou populací pacientů (n = 710, průměrný věk: 83 let, rozmezí: 56–99 let) byla incidence mortality ve skupině léčené kvetiapiinem 5,5 % oproti 3,2 % ve skupině s placebem. Pacienti v těchto studiích umírali z různých důvodů obvyklých v této populaci.

Starší pacienti s Parkinsonovou chorobou (PD)/parkinsonismem

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

Dysfagie

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

Zácpa a intestinální obstrukce

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

Žilní tromboembolismus (VTE)

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

Pankreatitida

V klinických studiích a v poregistračním období byly hlášeny případy pankreatitidy. V případě poregistračních hlášení, neboť ne všechny případy byly komplikovány rizikovými faktory, bylo mnoho pacientů, kteří měli rizikové faktory, které jsou spojovány s pankreatitidou, např. zvýšené triglyceridy (viz bod 4.8), žlučnickové kameny nebo konzumovali alkohol.

Další informace

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

Nesprávné použití a zneužití

Byly hlášeny případy nesprávného použití nebo zneužití.

Je třeba opatrnosti při předepisování kvetiapiinu pacientům, kteří měli v minulosti potíže se závislostí na alkohol nebo s užíváním drog.

Pomocné látky

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 jeho podávání v kombinaci s jinými centrálně působícími léčivými přípravky a alkoholem.

Kvetiapin má být používán s opatrností v kombinaci se serotonerními 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 třeba při léčbě pacientů, kterým jsou podávány další léčivé přípravky s anticholinergními (muskarinovými) účinky (viz bod 4.4).

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 je enzym, který je primárně zodpovědný za metabolismus kvetiapinu. V interakční studii se zdravými dobrovolníky vedlo současné podávání kvetiapinu (dávka 25 mg) a ketokonazolu (inhibitor CYP 3A4) k 5 až 8násobnému zvýšení AUC pro kvetiapin. Na podkladě tohoto zjištění je současné podávání kvetiapinu a inhibitorů CYP 3A4 kontraindikováno. Rovněž se nedoporučuje užívat kvetiapinem spolu s grapefruitovou šťávou.

V klinické farmakokinetické studii s opakovanými dávkami kvetiapinu, před a v průběhu léčby karbamazepinem (známý induktor jaterních enzymů), vedlo současné podávání k významnému zvýšení clearance kvetiapinu. Zvýšená clearance snížila systémovou dostupnost kvetiapinu (měřenou jako plocha pod křivkou – AUC) průměrně až na 13 % s 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 asi o 450 %. O zahájení léčby kvetiapinem u pacientů, kteří užívají induktory jaterních enzymů, lze uvažovat pouze tehdy, pokud je lékař přesvědčen, že prospěch z léčby kvetiapinem převáží nad riziky, která vyplývají z přerušování léčby induktory jaterních enzymů. Vysazování léčby induktory jaterních enzymů musí být vždy postupné, a pokud je třeba, je možné je nahradit je léčivy bez indukčního potenciálu (např. natrium-valproát) (viz bod 4.4).

Farmakokinetika kvetiapinu nebyla významně ovlivněna při současném podávání antidepresiv imipraminu (známý inhibitor CYP 2D6) nebo fluoxetinu (známý inhibitor CYP 3A4 a CYP 2D6).

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

Farmakokinetika kvetiapinu se nezmění při současném podávání cimetidinu.

Farmakokinetika lithia se nemění při současném podávání kvetiapinu.

V 6týdenní randomizované studii s lithiem a kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním proti placebo a kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním u dospělých pacientů s akutní 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 kombinací léčby ve srovnání s léčbou v monoterapii.

Interakční studie s běžně používanými kardiovaskulárními léčivy nebyly provedeny.

Opatrnost je třeba v případech, kdy se kvetiapin podává současně s léčivý, která mění elektrolytovou rovnováhu a prodlužují QT interval.

U pacientů užívajících kvetiapin byly hlášeny falešně pozitivní výsledky vyšetření enzymovou imunoesejí pro metadon a tricyklická antidepresiva. Doporučuje se potvrdit nejisté výsledky imunoeseje vhodnou chromatografickou metodou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

První trimestr

Středně velké množství publikovaných údajů o použití v průběhu těhotenství (tj. 300-1000 výsledků těhotenství), zahrnující jednotlivá hlášení a některé observační studie, neprokázalo zvýšené riziko malformací v důsledku léčby. Ovšem na základě 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 údaje 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 učeno 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 zaznamenány vyšší hladiny prolaktinu, ačkoli tato pozorování nejsou přímo převoditelná na situaci u lidí (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

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

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

Tabulka 1 Nežádoucí účinky ve spojení s léčbou kvetiapinem

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

<i>Třída orgánových systémů</i>	<i>Velmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Méně časté</i>	<i>Vzácné</i>	<i>Velmi vzácné</i>	<i>Není známo</i>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Snížený hemoglobin ⁽²²⁾	Leukopenie ^(1, 28) , snížený počet neutrofilů, zvýšení eozinofilů ⁽²⁷⁾	Neutropenie ⁽¹⁾ , Trombocytopenie, anémie, snížení počtu krevních destiček ⁽¹³⁾	Agranulocytóza ⁽²⁶⁾ .		
<i>Poruchy imunitního systému</i>			Hypersenzitivita (včetně alergických kožních reakcí).		Anafylaktická reakce ⁽⁵⁾	
<i>Endokrinní poruchy</i>		Hyperprolaktinémie ⁽¹⁵⁾ snížení celkového T ₄ ⁽²⁴⁾ , snížený volný 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 glukózy až na úroveň hyperglykemie, zvýšení hladiny ^(6,30)	Hyponatremie ⁽¹⁹⁾ , diabetes mellitus ^(1, 5) Exacerbace již existujícího diabetu	Metabolický syndrom ⁽²⁹⁾		
<i>Psychiatrické poruchy</i>		Abnormální sny a noční		Somnambulismus a		

		můry, sebevražedné idealizace a sebevražedné chování (20).		podobné reakce, jako je mluvení ze spaní a noční jedliectví		
<i>Poruchy nervového systému</i>	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			
<i>Srdeční poruchy</i>		Tachykardie (4), palpitace (23).	Prodloužení QT intervalu (1,12,18). bradykardie (32)			Kardiomyopatie, myokarditida
<i>Poruchy oka</i>		Rozmazané vidění.				
<i>Cévní poruchy</i>		Ortostatická hypotenze (4, 16)		Žilní tromboembolismus (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 hladiny gama-glutamyl-transferázy.	Zvýšení sérové aspartátaminotransferázy (AST) (3).	Žloutenka (5), hepatitida		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>					Angioedém (5), Stevens-Johnsonův syndrom (5)	Toxická epidermální nekrolýza, multifokální erytém, akutní

						generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), poléková vyrážka s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS), kožní vaskulitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně					Rhabdomyolýza	
Poruchy ledvin a močových cest			Retence moči			
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím						Syndrom z vysazení léku u novorozenců ⁽³¹⁾
Poruchy reprodukčního systému a prsu			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, pyrexie		Neuroleptický maligní syndrom ⁽¹⁾ , hypotermie		
Vyšetření				Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi ⁽¹⁴⁾		

⁽¹⁾ Viz bod 4.4.

⁽²⁾ Může se objevit somnolence, zejména během prvních dvou týdnů léčby, která 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 alfa₁-adrenergických receptorů, často vyvolat ortostatickou hypotenzi se závratěmi, tachykardií, a, u některých pacientů, se synkopou, zejména při úvodní titraci dávky (viz bod 4.4).

⁽⁵⁾ Výpočet frekvence uvedených nežádoucích účinků byl prováděn pouze z poregistračního sledování kvetiapinu s okamžitým uvolňováním.

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

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

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

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

⁽¹⁰⁾ Triglyceridy ≥ 200 mg/100 ml ($\geq 2,258$ mmol/l) (u pacientů ≥ 18 let věku) nebo ≥ 150 mg/100 ml ($\geq 1,694$ mmol/l), (pacienti mladší 18 let), zaznamenané minimálně jednou.

⁽¹¹⁾ Cholesterol ≥ 240 mg/100 ml ($\geq 6,2064$ mmol/l) (u pacientů ≥ 18 let věku) nebo ≥ 200 mg/100 ml ($\geq 5,172$ mmol/l), (u pacientů < 18 let), naměřené alespoň jednou. Velmi často bylo pozorováno zvýšení LDL cholesterolu o ≥ 30 mg/100 ml ($\geq 0,769$ 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 $\leq 100 \times 10^9/l$ naměřené alespoň jednou.

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

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

⁽¹⁶⁾ Může vést k pádům.

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

⁽¹⁸⁾ Výskyt pacientů, u kterých nastal posun intervalu QTc z < 450 ms na ≥ 450 ms s prodloužením ≥ 30 ms. V placebem kontrolovaných klinických studiích s 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 myšlenek 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 na ≤ 13 g/100 ml (8,07 mmol/l) u mužů, ≤ 12 g/100 ml (7,45 mmol/l) u žen alespoň při jednom vyšetření byla nalezena u 11 % pacientů užívajících 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 vyskytovala v souvislosti s hlášením tachykardie, závratě, ortostatické hypotenze a/nebo probíhajícího srdečního/respiračního onemocnění.

⁽²⁴⁾ Na podkladě posunu od normálních hodnot na počátku studie až k potenciálně klinicky závažným hodnotám kdykoliv ve všech studiích. Posun u celkového T₄, volného T₄, celkového T₃ a volného T₃ je definován jako < 0,8 x dolní rozmezí normálních hodnot, (pmol/l) a posun u TSH > 5 mIU/l naměřené kdykoliv.

⁽²⁵⁾ Na podkladě zvýšené frekvence zvracení u starších pacientů (≥ 65 let).

⁽²⁶⁾ Posun neutrofilů z počáteční hodnoty $\geq 1,5 \times 10^9/l$ na < $0,5 \times 10^9/l$ naměřený kdykoliv v průběhu léčby u pacientů s těžkou neutropenií (< $0,5 \times 10^9/l$) a infekcí v průběhu všech klinických studií s kvetiapinem (viz bod 4.4).

⁽²⁷⁾ Na základě posunu z normálních hodnot na potenciálně klinicky závažné naměřené kdykoliv po období stabilizace ve všech klinických studiích. Posunu eosinofilů je definován jako $> 1 \times 10^9$ buněk/l, naměřené kdykoliv.

⁽²⁸⁾ Na základě posunu z normálních hodnot na potenciálně klinicky závažné hodnoty naměřené kdykoliv v období po stabilizaci v průběhu všech klinických studií. Posun hodnot leukocytů je definován jako $\leq 3 \times 10^9/l$ naměřené kdykoliv.

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

⁽³⁰⁾ V klinických studiích bylo u některých pacientů pozorováno zhoršení více než jednoho metabolického parametru: tělesná hmotnost, glukóza v krvi a lipidy (viz bod 4.4).

⁽³¹⁾ Viz bod 4.6.

⁽³²⁾ Může se objevit na počátku léčby a a může být doprovázena hypotenzí a/nebo synkopou. Frekvence je odvozena od hlášení bradykardie a příbuzných příhod n ve všech klinických studiích s kvetiapinem.

⁽³³⁾ Na základě jedné retrospektivní nerandomizované epidemiologické studie.

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

V souvislosti s léčbou kvetiapinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), včetně Stevens-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), polékové reakce s eozinofilií a systémových symptomů (DRESS).

Pediatrická populace

U dětí a dospívajících je třeba předpokládat stejné nežádoucí účinky, jako u dospělých. Následující tabulka shrnuje nežádoucí účinky, které se vyskytují s vyšší frekvencí u dětí a dospívajících (10 až 17 let) než u dospělých, nebo nežádoucí účinky, které nebyly identifikovány u dospělých.

Tabulka 2 Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících v souvislosti s léčbou kvetiapinem, které se vyskytují s vyšší frekvencí než u dospělých nebo nebyly u dospělých pozorovány

Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

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

1. Hladiny prolaktinu (pacienti < 18 let): $> 20 \mu\text{g/l}$ ($> 869,56 \text{ pmol/l}$) u mužů; $> 26 \mu\text{g/l}$ ($> 1130,428 \text{ pmol/l}$) u dívek naměřené kdykoliv. Méně než 1 % pacientů mělo vzestup hladin prolaktinu $> 100 \mu\text{g/l}$.
2. Na základě posunů nad klinicky významné koncentrace (převzato podle kritérií “National Institutes of Health”) nebo zvýšení $> 20 \text{ mmHg}$ pro systolický tlak nebo $> 10 \text{ mmHg}$ 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 může být spojena s jinými klinickými důsledky u dětí a dospívajících ve srovnání s dospělými.
4. Viz bod 5.1.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: 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 doporučenou 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, jakéhokoliv 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 bloádě alfa receptorů kvetiapinem.

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

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

V případě předávkování kvetiapinem v lékové formě s prodlouženým uvolňováním byla hlášena tvorba bezoárů v žaludku a doporučuje se provést vhodné diagnostické zobrazení za účelem správné

péče o pacienta. Rutinní výplach žaludku nemusí být při odstranění bezoáru úspěšný z důvodu gumovitě, lepkavé konzistence jeho hmoty. V některých případech bylo úspěšně provedeno endoskopické odstranění farmakobezoáru.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antipsychotika, diazepiny, oxazepiny a thiazepiny
ATC kód: N05A H04

Mechanismus účinku:

Kvetiapin je atypické antipsychotikum. Kvetiapin a norkvetiapin, aktivní metabolit kvetiapinu v lidské plazmě, interagují s celou řadou receptorů pro neurotransmitery. Kvetiapin a norkvetiapin antagonizují serotoninové (5HT₂) a dopaminové D₁ a D₂ receptory. Na podkladě interakce s těmito receptory v mozku jsou vysvětlovány klinické antipsychotické vlastnosti kvetiapinu. Slabé extrapyramidové nežádoucí účinky (EPS) ve srovnání s typickými antipsychotiky jsou připisovány kombinaci receptorového antagonismu s vyšší selektivitou pro 5HT₂ oproti D₂. Kvetiapin a norkvetiapin nemají významnou afinitu k benzodiazepinovým receptorům, ale mají vysokou afinitu k histaminovým a adrenergním alfa-1 receptorům a střední afinitu k adrenergním alfa-2 receptorům. Kvetiapin nemá žádnou nebo má jen nízkou afinitu k muskarinovým receptorům, zatímco norkvetiapin má střední až vysokou afinitu k několika muskarinovým receptorům, což může vysvětlovat anticholinergní (muskarinové) účinky. Inhibice NET (norepinephrine transporter - 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 vyhybová odpověď. Kvetiapin potlačuje též účinky dopaminových agonistů, což bylo prokázáno na základě behaviorálních hodnocení a elektrofyziologických měření. Kvetiapin zvyšuje koncentraci dopaminových metabolitů, což je neurochemický ukazatel blokády D₂ receptorů.

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

Klinická účinnost:

Schizofrenie

Účinnost kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním při léčbě pacientů, kteří splňovali kritéria DSM-IV pro schizofrenii, byla prokázána v klinické studii kontrolované placebem trvající 6 týdnů, a dále v klinické “switch” studii kontrolované aktivní léčbou (kvetiapin s okamžitým uvolňováním – kvetiapin s prodlouženým uvolňováním) u 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 cílovým parametrem účinnosti zjistit podíl pacientů, kde nebylo dosaženo účinku, tj. pacientů, kteří přerušili léčbu v důsledku neúčinnosti léčby nebo jejichž skóre ve škále PANSS se zvýšilo o 20 % a více od randomizace do kterékoliv návštěvy. U pacientů stabilizovaných na 400 mg až 800 mg kvetiapinu s okamžitým uvolňováním denně byla účinnost zachována i po převedení na ekvivalentní denní dávku kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním podávanou jednou denně.

V dlouhodobé studii u pacientů se stabilní schizofrenií, kterým byla podávána udržovací dávka kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním po dobu 16 týdnů, byl kvetiapin s prodlouženým uvolňováním účinnější než placebo při hodnocení prevence relapsů. Odhadované riziko relapsu po šesti měsících léčby bylo 14,3 % ve skupině 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 v monoterapii vykázal vyšší účinnost než placebo ve snížení manických symptomů ve 3. a 12. týdnu ve dvou klinických studiích při léčbě středně závažných až závažných manických epizod. Významná 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 asi 600 mg/den. Údaje o podávání kvetiapinu v kombinaci s divalproexem nebo lithiem u akutní středně závažné až závažné manické epizody v 3. a 6. týdnu jsou omezené, avšak kombinovaná léčba byla 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 300 mg/den vyšší účinnost než placebo ve snížení celkového skóre podle MADRS.

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

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

Ve dvou klinických studiích zaměřených na prevenci rekurence byl hodnocen kvetiapin v kombinaci se stabilizátory nálady u pacientů s manickou, depresivní nebo smíšenou epizodou. Kombinace s kvetiapinem byla superiorní k monoterapii stabilizátory nálady v prodloužení času do rekurence jakékoliv příhody nálady (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 mánií byl rozdíl střední hodnoty zlepšení YMRS mezi skupinou s přidáním lithiem a skupinou s přidáním 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 přidáním lithiem oproti 68 % ve skupině s přidáním 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 příhod náhlady.

Depresivní epizody spojené s depresivní nemocí (MDD)

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

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost u pacientů s depresivní poruchou (MDD) nebyla v uspořádání přidavné léčby hodnocena, avšak u dospělých pacientů byla hodnocena dlouhodobá účinnost a bezpečnost v monoterapii (viz níže).

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

Ve třech ze čtyř krátkodobých (až 8 týdnů) klinických studií s kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním v monoterapii u pacientů s depresivní poruchou prokázal kvetiapin s prodlouženým uvolňováním 50 mg, 150 mg a 300 mg/den vyšší účinnost než placebo ve snižování depresivních symptomů měřených jako zlepšení celkového skóre u pacientů s depresivní poruchou ve škále podle Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (průměrná změna měřená metodou nejmenších čtverců oproti 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 MDD bez demence denně vykázal vyšší účinnost než placebo ve snižování depresivních symptomů podle celkového zlepšení skóre ve škále MADRS (průměrná změna LS oproti placebu -7,54). V této studii dostávali pacienti randomizovaní do skupiny kvetiapin s prodlouženým uvolňováním 50 mg/den 1. až 3. den, dávka mohla být zvýšena na 100 mg/den 4. den, 150 mg/den 8. den a až na 300 mg/den v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti. Průměrná dávka kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním byla 160 mg/den. Snášenlivost kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním jednou denně, až na výskyt extrapyramidových symptomů (viz bod 4.8 a „Klinická bezpečnost“ níže), u starších pacientů byla srovnatelná se snášenlivostí pozorovanou u dospělých (18-65 let). Podíl pacientů starších než 75 let byl 19 %.

Klinická bezpečnost:

V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích schizofrenie a bipolární mánie byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů obdobný jako u placebo (schizofrenie: 7,8 % pro kvetiapin a 8,0 % pro placebo; bipolární mánie: 11,2 % pro kvetiapin a 11,4 % pro placebo). Vyšší frekvence extrapyramidových příznaků byla pozorována u pacientů léčených kvetiapinem ve srovnání s těmi, kterým bylo podáváno placebo v krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u MDD a bipolární deprese. V krátkodobých placebem kontrolovaných studiích 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 kterékoliv léčebné skupině.

V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích s fixovanými dávkami (50 mg/den až 800 mg/den) (délka trvání od 3 do 8 týdnů) byl průměrný nárůst tělesné hmotnosti u pacientů léčených kvetiapinem v rozmezí od 0,8 kg u denní dávky 50 mg do 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 od 5,3 % u denní dávky 50 mg do 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, hlášených u 16,8 % pacientů ve skupině s přidáním lithiem a u 6,6 % pacientů ve skupině s přidáním placebem. Většinou šlo o třes, hlášený u 15,6 % pacientů ve skupině s přidáním lithiem a u 4,9 % ve skupině s přidáním 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 přidáním lithiem dále zaznamenal nárůst tělesné hmotnosti (≥ 7 %) na konci léčby ve srovnání se skupinou s přidáním placebem (4,7 %).

Dlouhodobější klinické studie k prevenci relapsu (v rozmezí od 4 do 36 týdnů) zahrnovaly otevřenou fázi studie, v průběhu které byl pacientům podáván kvetiapin, následovanou randomizovanou fází, v průběhu které byli pacienti randomizováni do větve s 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 podmíněnou demencí nebyl výskyt cerebrovaskulární 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 v porovnání s 1,5 % u pacientů na placebo. Výskyt měření

$> 0,5$ až $< 1,0 \times 10^9/l$ byl stejný u pacientů léčených kvetiapiinem jako u pacientů, kterým bylo podáváno placebo (0,2 %). V placebem kontrolovaných otevřených klinických studiích s aktivním komparátorem u pacientů s výchozí hodnotou počtu neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$, byl výskyt alespoň jednoho měření $< 1,5 \times 10^9/l$ 2,9 % a výskyt měření $< 0,5 \times 10^9/l$ 0,21 % u pacientů léčených kvetiapiinem.

Léčba kvetiapiinem je spojena se snížením hladin hormonů štítné žlázy závislým na podávané dávce. Výskyt posunu TSH byl u kvetiapiinu 3,2 % a u placebo 2,7 %. Výskyt reciprokého klinicky významného posunu hladin T_3 nebo T_4 a TSH v těchto klinických studiích byl vzácný a pozorované změny hladin hormonů štítné žlázy nebyly spojeny s klinickou symptomatologií hypothyreoidismu. Snížení hladin celkového a volného T_4 bylo maximální v průběhu prvních 6 týdnů léčby kvetiapiinem, vez dalšího snižování v průběhu dlouhodobé léčby. Přibližně 2/3 ze všech případů vedlo přerušení léčby kvetiapiinem ke zrušení vlivu na celkový a volný T_4 bez ohledu na délku léčby.

Katarakta/zákal oční čočky

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

Pediatrická populace

Klinická účinnost

Účinnost a bezpečnost kvetiapiinu byla studována ve 3týdenní placebem kontrolované studii při léčbě mánie (n = 284 pacientů z USA ve věku 10 až 17 let). Asi 45 % populace pacientů mělo další diagnózu ADHD. Dále byla provedena 6týdenní placebem kontrolovaná studie u pacientů se schizofrenií (n = 222, věk 13 až 17 let). Z obou studií byli vyřazeni pacienti, kteří neodpovídali na kvetiapiin. Léčba kvetiapiinem byla zahájena dávkou 50 mg/den, druhý den zvýšena na 100 mg/den a dále byla dávka titrována na cílovou dávku (mánie 400-600 mg/den; schizofrenie 400-800 mg/den) vzestupně po 100 mg/den a podávána ve dvou nebo třech rozdělených denních dávkách.

Ve studii s mánií byl rozdíl průměrné změny zjištěný metodou nejmenších čtverců od bazální hodnoty v celkovém skóre YMRS (aktivní léčba minus placebo) -5,21 pro kvetiapiin 400 mg/den a -6,56 pro kvetiapiin 600 mg/den. Podíl pacientů odpovídajících na léčbu (zlepšení YMRS ≥ 50 %) byl 64 % pro kvetiapiin 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 kvetiapiin 400 mg/den a - 9,29 pro kvetiapiin 800 mg/den. Ani režim s nízkou dávkou (400 mg/den), ani vysokou dávkou kvetiapiinu nebyl superiorní k 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 klinické studii nebyl u dětí a dospívajících (10-17 let) s bipolární depresí prokázán účinek kvetiapiinu 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 kvetiapiinem popsanych výše byla frekvence EPS 12,9 % pro kvetiapiin a 5,3 % pro placebo ve studii u schizofrenie, 3,6 % pro kvetiapiin a 1,1 % pro placebo ve studii u bipolární mánie a 1,1 % kvetiapiin 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 máníí a 1,1 % oproti 0 % ve studii s bipolární depresí. Během následné prodloužené sledovací fáze 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 přípravku 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, 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 biodostupnost 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 asi z 83 % váže na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace:

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

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

Kvetiapin a několik jeho metabolitů (včetně norkvetiapinu) jsou slabými inhibitory lidského cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4 *in vitro*, ale pouze v koncentracích 5-50krát vyšších než jsou koncentrace dosahované u člověka při dávkování 300 až 800 mg/den. Na základě těchto výsledků *in vitro* se zdá nepravděpodobné, že by 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 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 $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je průměrná clearance kvetiapinu asi o 25 % nižší, ale individuální hodnoty clearance mohou být v rozmezí hodnot zdravých jedinců.

Porucha funkce jater

Průměrná plazmatická clearance kvetiapinu se snižuje o přibližně 25 % u osob 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

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.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V sérii studií na genotoxicitu v podmínkách *in vitro* a *in vivo* nebyly zjištěny genotoxické vlastnosti. U laboratorních zvířat byly zjištěny následující odchylky v 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/zákal 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 snížení 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

Mikrokrystalická celulóza

Natrium-citrát

Magnesium-stearát

Potah tablety:

Oxid titaničitý (E171)

Hypromelóza

Makrogol 400

Polysorbát 80

Žlutý oxid železitý (E172) (pouze pro síly 200 mg a 300 mg)

Červený oxid železitý (E172) (pouze pro síly 200 mg a 300 mg)

Černý oxid železitý (E172) (pouze pro sílu 300 mg)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

Blistry (Aluminium)

3 roky

HDPE lahvička

2 roky.

Přípravek by měl být spotřebován během 60 dnů po prvním otevření HDPE lahvičky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC – Al blistry

Balení 10, 20, 30, 50, 50 x 1 (perforovaný blistr s jednotkovou dávkou) (nemocniční balení), 56 (kalendářní balení), 60, 90, 100 tablet nebo 100 x 1 tableta (perforovaný jednodávkový blistr).

Bílé neprůhledné HDPE lahvičky o objemu 50 ml nebo 75 ml s bílým neprůhledným PP dětským bezpečnostním uzávěrem s vysoušedlem.

Balení 60 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c, 150 00 Praha 5, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Quetiapin Teva 200 mg Retard: 68/051/12-C

Quetiapin Teva 300 mg Retard: 68/052/12-C

Quetiapin Teva 400 mg Retard: 68/053/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 1. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 3. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 7. 2024