

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Pomocné látky se známým účinkem: 40,70 mg monohydrátu laktózy a 3,5 mg sodíku v jedné tabletě.

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

Pomocné látky se známým účinkem: 61,05 mg monohydrátu laktózy a 5,3 mg sodíku v jedné tabletě.

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

Pomocné látky se známým účinkem: 81,40 mg monohydrátu laktózy a 7,1 mg sodíku v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety s prodlouženým uvolňováním.

200 mg: žluté kulaté bikonvexní potahované tablety s vyraženým "I2" na straně jedné a hladké na straně druhé.

200 mg tableta má průměr přibl. 9,6 mm.

300 mg: světle žluté kulaté bikonvexní potahované tablety s vyraženým "Q300" na straně jedné a hladké na straně druhé.

300 mg tableta má průměr přibl. 11,2 mm.

400 mg: bílé kulaté bikonvexní potahované tablety s vyraženým "I4" na straně jedné a hladké na straně druhé.

400 mg tableta má průměr přibl. 12,8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Quetiapine Accord tablety s prodlouženým uvolňováním je indikován:

- K léčbě schizofrenie

- K léčbě bipolární poruchy:
 - k léčbě středně těžké až těžké bipolární manické epizody;
 - k léčbě bipolární depresivní epizody;
 - k prevenci rekurence manické nebo depresivní epizody u pacientů s bipolární poruchou, kteří dříve reagovali na léčbu kvetiapiinem.
- Jako přídatná léčba k léčbě depresivních epizod u pacientů s depresivní poruchou (MDD), u kterých byla sub-optimální odpověď na podávání antidepresiv v monoterapii (viz bod 5.1) Před zahájením léčby pacientů s depresivní nemocí musí lékař zvážit bezpečnostní profil přípravku Quetiapine Accord tablety s prodlouženým uvolňováním (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pro různé indikace existují různá dávkovací schémata. Je třeba zajistit, aby pacient obdržel jasnou informaci o dávkování pro své onemocnění.

Dospělí

Léčba schizofrenie a středně těžkých až těžkých manických epizod u pacientů s bipolární poruchou

Přípravek Quetiapine Accord tablety s prodlouženým uvolňováním má být podáván nejméně 1 hodinu před jídlem. První den léčby se podá 300 mg, druhý den léčby 600 mg. Doporučená denní dávka je 600 mg, avšak v klinicky odůvodněných případech může být denní dávka zvýšena na 800 mg. Dávku je třeba u jednotlivých pacientů upravit podle jejich klinické odpovědi a snášenlivosti v rozmezí 400-800 mg denně. Pro dlouhodobou udržovací léčbu schizofrenie není potřeba dávkování upravovat.

Léčba depresivních epizod u pacientů s bipolární poruchou

Přípravek Quetiapine Accord tablety s prodlouženým uvolňováním se podává jednou denně na noc. Celková denní dávka pro první čtyři dny 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 zjištěn dodatečný prospěch z vyšší dávky 600 mg ve srovnání s dávkou 300 mg (viz bod 5.1). Jednotliví pacienti mohou mít prospěch při dávce 600 mg.

Dávky vyšší než 300 mg mají být indikovány lékařem, který má zkušenosti s léčbou bipolární poruchy. V klinických studiích bylo zjištěno, že v případě potíží se snášenlivostí lze u jednotlivých pacientů uvažovat o snížení dávky na minimálních 200 mg.

Prevence rekurence u bipolární poruchy

Při prevenci manické, smíšené nebo depresivní epizody bipolární poruchy mají pacienti, kteří odpovídali na léčbu kvetiapiinem v akutní léčbě bipolární poruchy, pokračovat v léčbě se stejnou dávkou podávanou na noc. Dávka může být upravena podle klinické odezvy a snášenlivosti u jednotlivých pacientů v dávkovém rozmezí 300 mg až 800 mg denně. Při udržovací léčbě má být užívána nejnižší účinná dávka.

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

Přípravek Quetiapine Accord tablety s prodlouženým uvolňováním se podává na noc. Na počátku léčby se podává 50 mg první a druhý den a 150 mg třetí a čtvrtý den. Antidepresivní účinek byl v průběhu krátkodobých klinických studií pozorován při dávkách 150 a 300 mg/den při podávání jako přídavná léčba (s přípravky obsahujícími amitriptylin, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin a venlafaxin - viz bod 5.1) a při dávce 50 mg/den v monoterapii. Při vyšším dávkování může být zvýšené riziko projevů nežádoucích účinků. Lékař má zajistit, že je k léčbě používána nejnižší účinná dávka, počínaje dávkou 50 mg/den. Zvýšení dávky z 150 mg na 300 mg/den musí být založeno na individuálním hodnocení stavu pacienta.

Převod z léčby kvetiapiinem s okamžitým uvolňováním

K dosažení vhodnějšího dávkovacího režimu u pacientů, kteří užívají kvetiapin v tabletách s okamžitým uvolňováním v rozdělené denní dávce, lze tyto pacienty převést na Quetiapine Accord

tablety s prodlouženým uvolňováním v ekvivalentní denní dávce podávané jednou denně. Může být potřebné dávku individuálně upravit.

Starší pacienti

Při podávání přípravku Quetiapine Accord tablety s prodlouženým uvolňováním, jakož i ostatních antipsychotik a antidepresiv, starším lidem je třeba zvýšené opatrnosti, zejména při úvodní titraci dávky. Dávku je třeba zvyšovat pomaleji a celková denní dávka by měla být nižší než u mladších pacientů. Průměrná hodnota plazmatické clearance kvetiapinu je u starších pacientů o 30 až 50 % nižší než u mladších pacientů. Starší pacienti začínají na dávce 50 mg denně. Dávka se zvyšuje o 50 mg denně, až do dosažení účinné dávky v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti jednotlivých pacientů.

U starších pacientů s depresivní epizodou v rámci MDD je třeba zahájit dávkování na 50 mg/den po dobu prvních 3 dnů, čtvrtý den zvýšit dávku na 100 mg/den a osmý den na 150 mg/den. Je třeba indikovat nejnižší účinnou dávku a léčbu zahájit dávkou 50 mg/den. Na základě individuálního hodnocení pacienta, pokud je třeba dávku zvýšit na 300 mg/den, lze tak učinit nejdříve 22. den léčby.

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

Pediatriká populace

Nedoporučuje se podávat přípravek Quetiapine Accord tablety s prodlouženým uvolňováním dětem a dospívajícím do 18 let, neboť chybí data 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

Dávku přípravku není třeba upravovat u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Kvetiapin se převážně metabolizuje v játrech, a proto je třeba věnovat zvýšenou pozornost podávání přípravku Quetiapine Accord tablety s prodlouženým uvolňováním pacientům se známou poruchou funkce jater, zejména při úvodní titraci dávky. Pacientům s poruchou funkce jater se podává úvodní dávka 50 mg denně. Dávka se zvyšuje o 50 mg denně, až do dosažení účinné dávky. Velikost dávky u jednotlivých pacientů závisí na jejich klinické odpovědi a snášenlivosti.

Způsob podání

Přípravek Quetiapine Accord tablety s prodlouženým uvolňováním se podává jednou denně, bez jídla. Tablety se polykají celé a nesmějí se pūlit, ůvřkat nebo drtit.

4.3 Kontraindikace

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

Současné podávání inhibitorů cytochromu P450 3A4, tj. inhibitorů HIV-proteáz, azolových antimykotik, erythromycinu, klarithromycinu a nefazodonu, je kontraindikováno (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k tomu, že přípravek Quetiapine Accord tablety s prodlouženým uvolňováním má několik indikací, je třeba zvažovat bezpečnostní profil léčiva s ohledem na diagnózu pacienta a uvažovanou 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).

Pediatriká populace

Nedoporučuje se podávat kvetiapin dětem a dospívajícím do 18 let, neboť chybí data podporující použití u této věkové kategorie. Klinické studie kvetiapinu 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 u

děti a dospívajících jiné důsledky (extrapyramidové symptomy a iritabilita) a byl zaznamenán také jeden nežádoucí účinek, který nebyl dříve identifikován u dospělých (zvýšený krevní tlak). U dětí a dospívajících byly též pozorovány změny funkce štítné žlázy.

Nebyla studována dlouhodobá bezpečnost podávání kvetiapinu, tj. delší než 26týdenní vliv léčby na růst a vyžrávání. Dlouhodobý vliv na kognitivní a behaviorální vývoj není znám.

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

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškození a sebevraždy (příhod spojených se sebevraždami). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významné remisi nemoci. Jelikož se zlepšení nemusí projevit během několika prvních nebo dalších týdnů léčby, mají být pacienti pečlivě sledováni až do té doby, dokud k takovému zlepšení stavu pacienta nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stádiích uzdravování zvýšit.

Dále je třeba zvážit možné riziko sebevražedného chování po náhlém vysazení terapie kvetiapinem vzhledem ke známým rizikovým faktorům nemoci samé.

Se zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou mohou být spojeny i jiné psychiatrické poruchy, pro jejichž léčbu je kvetiapin předepisován. Tyto poruchy mohou být navíc komorbidní s depresivní poruchou. Při léčbě jiných psychiatrických onemocnění je proto třeba stejné opatrnosti jako při léčbě pacientů s depresivní poruchou.

Pacienti s anamnézou sebevražedných myšlenek a pacienti, kteří vykazují vyšší míru sebevražedných představ před zahájením léčby, vykazují vyšší riziko sebevražedných myšlenek a pokusů o sebevraždu a měli by být v průběhu léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií s antidepresivy u dospělých pacientů s psychiatrickým onemocněním prokázala zvýšené riziko sebevražedného chování u pacientů léčených antidepresivy ve srovnání s placebem u pacientů mladších než 25 let.

Pečlivé sledování pacientů, zvláště však pacientů se zvýšeným rizikem, by mělo doprovázet léčbu především při zahajování léčby a při změně dávkování. Pacienti (a jejich pečovatelé) mají být upozorněni, aby si všímali každého klinického zhoršení stavu, sebevražedného chování nebo sebevražedných myšlenek a neobvyklých změn chování a okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se tyto příznaky objeví.

V kratších placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s depresivními epizodami v rámci bipolární poruchy bylo pozorováno zvýšené riziko sebevražedných příhod u mladých dospělých pacientů (mladších než 25 let), kterým byl podáván kvetiapin ve srovnání s těmi, kterým bylo podáváno placebo (3,0 % vs. 0 %). V klinických studiích u depresivní nemoci 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 pro léčbu pacientů s depresivní poruchou ukázala zvýšené riziko sebepoškození a sebevraždy u pacientů ve věku od 25 do 64 let bez anamnézy sebepoškození při užívání kvetiapinu s jinými antidepresivy.

Metabolické riziko

Vzhledem k pozorovaným rizikům zhoršování metabolického profilu zahrnujících změny 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 má být adekvátně klinicky řešeno (viz též bod 4.8).

Extrapyramidové symptomy (EPS)

V placebem kontrolovaných klinických studiích u dospělých pacientů s depresivní epizodou v rámci bipolární poruchy a depresivní poruchy byla incidence EPS vyšší u pacientů léčených kvetiapinem, než u pacientů s placebem (viz body 4.8 a 5.1).

Použití kvetiapinu bylo spojeno s vývojem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným či tísnivým pocitem neklidu a potřeby hýbat se, často ve spojení s neschopností sedět či stát v klidu. Tyto projevy jsou nejpravděpodobnější v průběhu prvních týdnů léčby. U pacientů s těmito projevy může být zvyšování dávky škodlivé.

Tardivní dyskineze

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

Ospalost a závratě

Léčba kvetiapinem byla spojena s ospalostí a podobnými příznaky, např. sedací (viz bod 4.8). V klinickém hodnocení u pacientů s bipolární depresí a depresivní nemocí byl nástup těchto příznaků obvykle pozorován během prvních 3 dnů léčby a jejich intenzita byla většinou mírná až střední. Pacienti s projevy ospalosti vyžadují častější kontakt alespoň po dobu 2 týdnů od nástupu ospalosti, nebo až do zlepšení projevů. Lze uvažovat i o ukončení léčby.

Ortostatická hypotenze

Léčba kvetiapinem je spojena s projevy ortostatické hypotenze a s tím spojenými závratěmi (viz bod 4.8) které se, podobně jako ospalost, vyskytují především při úvodní titraci dávky. Tyto okolnosti mohou zvýšit výskyt náhodných poranění v důsledku pádu, zvláště u starší populace. Z tohoto důvodu mají být pacienti poučeni, aby byli opatrní, dokud nebudou přesně znát potenciální vliv léčby na svůj organismus.

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 a dávku titrovat pomaleji. Pomalejší titrace dávky může být žádoucí u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním.

Syndrom spánkové apnoe

U pacientů užívajících kvetiapin byl hlášen syndrom spánkové apnoe. Kvetiapin má být podáván s opatrností u pacientů užívajících současně léky tlumící centrální nervový systém a kteří mají v anamnéze nebo jsou rizikováni k spánkové apnoe, jako jsou ti, kteří mají nadváhu/jsou obézní nebo jsou mužského pohlaví.

Záchvaty

V kontrolovaných klinických studiích nebyl zjištěn rozdíl v incidenci záchvatů mezi pacienty léčenými kvetiapinem a placebem. Nejsou k dispozici údaje o incidenci záchvatů u pacientů, kteří je mají v anamnéze. Stejně jako u jiných antipsychotik se doporučuje věnovat zvýšenou pozornost léčbě pacientů, kteří udávají výskyt křečí v anamnéze (viz bod 4.8).

Neuroleptický maligní syndrom

Neuroleptický maligní syndrom je spojován s antipsychotickou léčbou, včetně kvetiapinu (viz bod 4.8). Ke klinickým příznakům patří hypertermie, alterace psychiky, svalová ztuhlost, nestabilita autonomního nervového systému a zvýšená hodnota kreatinfosfokinázy. V těchto případech je třeba léčbu kvetiapinem přerušit a zahájit odpovídající léčbu.

Serotoninový syndrom

Současné podávání přípravku Quetiapine Accord 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

Těžká neutropenie ($< 0,5 \times 10^9/l$) byla hlášena v průběhu klinického hodnocení. Většina případů těžké neutropenie se vyskytla v průběhu několika měsíců od zahájení léčby kvetiapinem. Souvislost s dávkou léčiva nebyla potvrzena. V průběhu peregistračního období byly některé případy fatální. Možnými rizikovými faktory pro vznik neutropenie jsou: existující nízký počet bílých krvinek a léky vyvolaná neutropenie v anamnéze. Nicméně, některé případy se vyskytly i u pacientů bez existujících rizikových faktorů. Léčbu kvetiapinem je třeba přerušit u pacientů s počtem neutrofilů $< 1,0 \times 10^9/l$. U těchto pacientů je třeba sledovat 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 má být léčena podle klinických projevů.

Pacienti mají být poučeni, aby kdykoliv v průběhu léčby přípravkem Quetiapine Accord 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 podtypům muskarinových receptorů. Toto přispívá k nežádoucím účinkům odpovídajícím anticholinergním účinkům, pokud je kvetiapin podáván v doporučených dávkách, pokud je podáván současně s dalšími přípravky, které mají anticholinergní účinky, a v případech předávkování. Kvetiapin se má užívat s opatrností u pacientů užívajících léčivé přípravky, s anticholinergními (muskarinovými) účinky. Kvetiapin se má užívat s opatrností u pacientů s nedávno diagnostikovanou nebo dřívější anamnézou retence moči, klinicky signifikantní hyperplázií prostaty, intestinální obstrukcí nebo podobnými stavy, se zvýšeným nitroočním tlakem nebo glaukomem s úzkým komorovým úhlem. (viz body 4.5, 4.8, 5.1 a 4.9.)

Interakce

(Viz též bod 4.5)

Současné užívání kvetiapinu a silných induktorů jaterních enzymů, jako je karbamazepin nebo fenytoin, může významně snížit plazmatické koncentrace kvetiapinu a ovlivnit účinnost léčby. Pokud pacient užívá induktory jaterních enzymů, je třeba před započítím léčby zvážit předpokládaný prospěch léčby kvetiapinem a možná rizika vysazení léčby induktory jaterních enzymů. Jakákoliv změna léčby induktory jaterních enzymů musí být postupná, a pokud je to potřebné, je možné je nahradit léčivem, které není induktorem jaterních enzymů (např. valproát sodný).

Tělesná hmotnost

U pacientů, kteří byli léčeni kvetiapinem byl hlášen nárůst 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

V průběhu léčby kvetiapinem byla vzácně hlášena hyperglykémie a/nebo rozvoj či exacerbace diabetes mellitus občas spojené s ketoacidózou nebo komatem, včetně fatálních případů (viz bod 4.8). V některých případech byl hlášen předcházející nárůst tělesné hmotnosti, což může být predisponující faktor. Doporučuje se odpovídající klinické sledování v souladu s doporučeními pro léčbu antipsychotiky. Pacienty léčené antipsychotiky, včetně kvetiapinu, je třeba sledovat na projevy a příznaky hyperglykémie (např. polydipsie, polyurie, polyfagie a slabosti) a u pacientů s diabetes mellitus nebo rizikovými faktory pro diabetes mellitus je třeba pravidelně sledovat z hlediska zhoršení glykémie. Je třeba pravidelně kontrolovat tělesnou hmotnost.

Lipidy

V klinických studiích s kvetiapinem bylo pozorováno zvýšení hladin triglyceridů, LDL a celkového cholesterolu a snížení HDL cholesterolu (viz bod 4.8). Změny hladin lipidů je třeba léčit na základě klinického stavu pacienta a zvážení lékaře.

Prodloužení QT intervalu

V klinických studiích a při použití v souladu s SmPC nedocházelo v souvislosti s kvetiapinem k trvalému prodloužení absolutní hodnoty QT intervalu. V poregistračním období byly hlášeny případy prodloužení intervalu QT při použití terapeutických dávek (viz bod 4.8) a při předávkování (viz bod 4.9). Podobně jako u jiných antipsychotik je třeba opatrnosti, pokud je kvetiapin podáván pacientům s kardiovaskulárním onemocněním nebo rodinnou anamnézou prodloužení QT intervalu. Stejnou pozornost je třeba věnovat při současném podávání s léčivými, která prodlužují QT interval, nebo s neuroleptiky, zvláště u starších pacientů, u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu, městnavým srdečním selháním, srdeční hypertrofií, hypokalemií a hypomagnesemií (viz bod 4.5).

Kardiomyopatie a myokarditida

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

Závažné kožní nežádoucí reakce

Při léčbě kvetiapinem byly velmi vzácně hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), erythema multiforme (EM) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. SCAR se 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 kvetiapinem, některé reakce DRESS se objevily do 6 týdnů po zahájení léčby kvetiapinem. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto závažné kožní reakce, je třeba kvetiapin okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu.

Vysazení léčby

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

Starší pacienti s psychózou související s demencí

Kvetiapin není schválen k léčbě psychózy související s demencí.

Výsledky randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií u populace s demencí, kterým byla podávána některá atypická antipsychotika, prokázaly přibližně trojnásobné zvýšení rizika cerebrovaskulárních nežádoucích účinků. Mechanismus vzniku tohoto zvýšeného rizika není znám. Zvýšení rizika nemůže být vyloučeno u jiných antipsychotik a jiných populací pacientů. Opatrnosti je třeba při použití kvetiapinu u pacientů s rizikem mozkové cévní příhody.

Meta-analýzou u atypických antipsychotik bylo zjištěno, že starší pacienti s psychózou související s demencí mají zvýšené riziko úmrtí ve srovnání pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Ve dvou desetitýdenních placebem kontrolovaných klinických studiích s kvetiapinem a se stejnou populací subjektů hodnocení (n=710, průměrný věk: 83 let, interval: 56-99 let) byla incidence mortality ve skupině léčené kvetiapinem 5,5 % vs 3,2 % ve skupině s placebem. Pacienti v těchto studiích umírali z různých důvodů, jež byly v souladu s očekáváním u této populace.

Starší pacienti s Parkinsonovou chorobou (PD)/parkinsonismem

Populační retrospektivní studie kvetiapinu pro léčbu pacientů s MDD prokázala zvýšené riziko úmrtí při užívání kvetiapinu u pacientů starších 65 let. Tato souvislost se nepotvrdila, když byli pacienti s PD odebráni z analýzy. Při předepisování kvetiapinu starším pacientům s PD je nutná opatrnost.

Dysfagie

Dysfagie (viz též bod 4.8) byla hlášena v souvislosti s užíváním kvetiapinu. U pacientů s rizikem aspirační pneumonie je třeba při podávání kvetiapinu postupovat opatrně.

Zácpa a intestinální obstrukce

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

Žilní tromboembolismus (VTE)

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

Pankreatitida

V klinických studiích a poregistračním sledování byla hlášena pankreatitida. Ačkoliv ne všechny případy v postmarketingových hlášeních byly komplikovány rizikovými faktory, mnoho pacientů vykazovalo rizikové faktory, o kterých je známo, že mají souvislost s pankreatitidou, jako jsou zvýšená hladina triglyceridů (viz bod 4.4. Lipidy), žlučové kameny a konzumaci alkoholu.

Další informace

Jsou k dispozici pouze omezené informace o užívání kvetiapinu v kombinaci s divalproexem či lithiem při léčení středně těžkých až těžkých manických epizod, kombinovaná terapie však byla dobře snášena (viz body 4.8 a 5.1). Údaje svědčí o aditivním efektu v 3. týdnu léčby.

Laktóza

Přípravek Quetiapine Accord tablety s prodlouženým uvolňováním obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Přípravek Quetiapine Accord tablety s prodlouženým uvolňováním obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Nesprávné použití a zneužití

Byly hlášeny případy nesprávného použití a zneužití. Je nutná opatrnost při předepisování pacientům s alkoholismem nebo zneužíváním léků v anamnéze.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k primárnímu účinku kvetiapinu na centrální nervový systém, je třeba věnovat zvýšenou pozornost podávání kvetiapinu v kombinaci s jinými centrálně působícími léky nebo 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 třeba při léčbě pacientů současně léčených dalšími přípravky s anticholenergními (muskarinovými) účinky (viz bod 4.4).

Kvetiapin je metabolizován převážně prostřednictvím cytochromu P450 a CYP3A4 je enzym, který se na tom podílí především. V interakční studii se zdravými dobrovolníky vedlo současné podávání kvetiapinu (v dávce 25 mg) a ketokonazolu (inhibitor CYP3A4) k 5 až 8násobnému zvýšení AUC kvetiapinu. Z tohoto důvodu je souběžné podávání kvetiapinu a inhibitorů CYP3A4 kontraindikováno. Během léčby kvetiapinem se také nedoporučuje konzumovat grapefruitovou šťávu.

V klinické farmakokinetické studii s opakovanými dávkami kvetiapinu, před a v průběhu léčby karbamazepinem (induktor jaterních enzymů) vedlo současné podávání karbamazepinu k významnému zvýšení clearance kvetiapinu. Zvýšená clearance snižuje systémovou dostupnost kvetiapinu (měřenou jako plocha pod křivkou - AUC) průměrně až na 13 % dostupnosti dosažené s kvetiapinem samotným. U některých pacientů bylo snížení dostupnosti ještě větší. V důsledku této interakce může dojít ke snížení plazmatických koncentrací kvetiapinu a ovlivnění účinnosti léčby. Současné podávání kvetiapinu a fenytoinu (další induktor jaterních enzymů) zvyšuje clearance kvetiapinu přibližně o 450 %. Pokud pacient užívá induktory jaterních enzymů, je třeba před započatím léčby zvážit předpokládaný prospěch z léčby kvetiapinem a možná rizika po vysazení léčby induktory jaterních enzymů. Jakákoliv změna léčby induktory jaterních enzymů musí být postupná a pokud je to potřebné, je možné ji nahradit léčivem, které není induktorem jaterních enzymů (např. valproát sodný) (viz bod 4.4).

Farmakokinetika kvetiapinu není významně ovlivněna současným podáváním antidepresiv imipraminu (inhibitor CYP2D6) nebo fluoxetinu (inhibitor CYP3A4 a CYP2D6).

Farmakokinetika kvetiapinu se významně nemění při současném podávání s antipsychotiky risperidonem a haloperidolem. Při současném podávání kvetiapinu a thioridazinu se clearance kvetiapinu zvýšila o asi 70 %.

Farmakokinetika kvetiapinu se nemění při současném podávání cimetidinu.

Při současném podávání kvetiapinu a lithia nedochází ke změnám farmakokinetiky lithia.

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

Při současném podávání valproátu sodného a kvetiapinu nedochází ke klinicky významné změně farmakokinetiky obou léčiv. V retrospektivní studii provedená u dětí a dospívajících, kteří dostali valproát, kvetiapin nebo oboje, byl zaznamenán vyšší výskyt leukopenie a neutropenie v kombinované léčbě, než v monoterapii.

Nebyly provedeny interakční studie s běžně používanými kardiovaskulárními přípravky.

Je třeba opatrnost při současném podávání kvetiapinu a léčiv, která způsobují elektrolytovou nerovnováhu nebo 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 podkladě všech dostupných údajů nelze učinit konečné závěry. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Z tohoto důvodu lze kvetiapin použít v průběhu těhotenství pouze pokud prospěch převažuje nad potenciálními riziky.

Třetí trimestr

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

Kojení

Existují velmi omezené publikované zprávy o vylučování kvetiapinu do mateřského mléka u člověka, ovšem stupeň exkrece kvetiapinu v terapeutických dávkách nebyl konzistentní. Vzhledem k nedostatku robustních údajů musí být vždy učiněno rozhodnutí o přerušení kojení nebo přerušení léčby přípravkem Quetiapine Accord s ohledem na prospěch kojení pro dítě a prospěch z léčby pro ženu.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem ke primárnímu účinku kvetiapinu na centrální nervový systém může kvetiapin ovlivňovat činnosti vyžadující zvýšenou pozornost. Pacientům je proto třeba doporučit, aby neřídili dopravní prostředky, ani nevykonávali jiné činnosti vyžadující zvýšenou pozornost (např. obsluha strojů) do doby, než budou znát svoji individuální vnímavost.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky při léčbě kvetiapinem jsou: ospalost, závrať, sucho v ústech, bolest hlavy, příznaky z vysazení (ukončení) léčby, zvýšení hladiny triglyceridů v séru, zvýšení hladiny celkového cholesterolu (zejména LDL cholesterolu), snížení hladiny HDL cholesterolu, nárůst tělesné hmotnosti, snížení hemoglobinu a extrapyramidové příznaky.

Nežádoucí účinky spojené s léčbou kvetiapinem jsou uvedeny v následujícím přehledu (Tabulka 1) ve formátu podle "CIOMS III Working Group, 1995".

Frekvence nežádoucích účinků jsou vyjádřeny následovně: velmi časté: ($\geq 1/10$), časté: ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ 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 ²²	Leukopenie ^{1,28} , snížený počet neutrofilů, zvýšení eozinofilů ²⁷	Neutropenie ¹ , trombocytopenie, anémie, snížení počtu krevních destiček ¹³	Agranulocytóza ²		
<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	Snížení volného T ₃ ²⁴ , hypothyreoidismus ²¹		Nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu	

		T ₃ ²⁴ , zvýšení TSH ²⁴				
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Vzestup sérových triglyceridů ^{10,30} Vzestup celkového cholesterolu (zvláště LDL cholesterolu) ^{10,30} 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 idealizace a sebevražedné chování ²⁰		Somnambulismus a podobné reakce jako je mluvení ze spaní a poruchy příjmu potravy související se spánkem		
<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} , stav zmatenosti			
<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 ^{14,16}		Žilní tromboembolismus ¹		Mrtvice ³⁴
<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 gama-glutamyltransferázy ³	Zvýšení sérové aspartátaminotransferázy (AST) ³	Žloutenka ⁵ , hepatitida		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>					Angioedém ⁵ , Stevensův-Johnsonův syndrom ⁵	Toxická epidermální nekrolýza, multiformní erytém, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), poléková vyrážka s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) ³³ , 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, šestineděním 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		Neuroleptický maligní syndrom ¹ , hypotermie		
<i>Vyšetření</i>				Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi ¹⁴		

1. Viz bod 4.4.
2. Může se objevit somnolence, zejména během prvních dvou týdnů léčby, která obvykle vymizí při dalším užívání přípravku.
3. U některých pacientů léčených kvetiapinem docházelo k asymptomatickému zvýšení (změna z normálních hodnot na hodnoty > 3násobek horní hranice normy naměřené kdykoliv) sérových transamináz (ALT, AST) nebo GGT. Zvýšené hodnoty se obvykle navrací k normě při pokračování v léčbě.
4. Kvetiapin může, stejně jako další antipsychotika vyvolávající blokádu alfa-1 adrenergických receptorů, vyvolat ortostatickou hypotenzi se závratěmi a tachykardií, a u některých pacientů se synkopou, zejména při úvodní titraci dávky (viz bod 4.4).
5. Výpočet frekvence uvedených nežádoucích účinků byl prováděn pouze z poregistračního sledování.
6. Hladina glukosy v krvi nalačno ≥ 126 mg/100 ml ($\geq 7,0$ mmol/l) nebo ≥ 200 mg/100 ml ($\geq 11,1$ mmol/l) po jídle naměřená alespoň jednou.
7. Zvýšený výskyt dysfagie při podávání kvetiapinu ve srovnání s placebem byl pozorován pouze v klinických studiích u bipolární deprese.
8. Zvýšení tělesné hmotnosti o $\geq 7\%$ 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 kontrovaných studiích v monoterapii, které hodnotily příznaky z vysazení: nespavost, nauzea, bolest hlavy, průjem, zvracení, závratě a podrážděnost. Incidence těchto nežádoucích účinků významně poklesla po 1 týdnu po vysazení léku.
10. Triglyceridy ≥ 200 mg/100 ml ($\geq 2,258$ mmol/l) (u pacientů ≥ 18 let) nebo ≥ 150 mg/100 ml ($\geq 1,694$ mmol/l) (u pacientů < 18 let), naměřené alespoň jednou.
11. Cholesterol ≥ 240 mg/100 ml ($\geq 6,2064$ mmol/l) (u pacientů ≥ 18 let) a ≥ 200 mg/100 ml ($\geq 5,172$ mmol/l) (u pacientů < 18 let), naměřené alespoň jednou. Velmi často bylo pozorováno zvýšení LDL cholesterolu na ≥ 30 mg/100 ml ($\geq 0,769$ mmol/l). Průměrná změna u pacientů, u kterých nastalo toto zvýšení, byla 41,7 mg/100 ml ($\geq 1,07$ mmol/l).
12. Viz text níže.
13. Trombocyty $\leq 100 \times 10^9/l$ naměřené alespoň jednou.
14. Na základě hlášení nežádoucích příhod z klinických studií nebyl zjištěn vztah mezi zvýšenými hodnotami sérové kreatinfosfokinázy a neuroleptickým maligním syndromem.
15. Hodnoty 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 kontrovaných klinických studiích s kvetiapinem je průměrná změna a výskyt pacientů s posunem na klinicky významnou úroveň podobná u kvetiapinu a placeba.
19. Posun z > 132 mmol/l na ≤ 132 mmol/l naměřený alespoň jednou.
20. Případy sebevražedných idealizací a sebevražedného chování byly hlášeny v průběhu léčby kvetiapinem nebo krátce po přerušení léčby (viz body 4.4 a 5.1).

21. Viz bod 5.1.
22. Snížená hladina hemoglobinu < 13 g/100 ml (8,07 mmol/l) u mužů, < 12 g/100 ml (7,45 mmol/l) u žen alespoň při jednom vyšetření byla nalezena u 11 % pacientů užívajících kvetiapin ve všech klinických studiích včetně otevřené fáze. U těchto pacientů byla průměrná maximální hodnota snížení hemoglobinu naměřená kdykoli -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 < 0,8krát dolní mez normálních hodnot (pmol/l) a posun u TSH > 5 mIU/l naměřené kdykoliv.
25. Na podkladě zvýšené frekvence zvracení u starších pacientů (≥ 65 let).
26. Posun neutrofilů z počáteční hodnoty ≥ 1,5 x 10⁹/l na < 0,5 x 10⁹/l naměřené kdykoliv v průběhu léčby u pacientů s těžkou neutropenií (< 0,5 x 10⁹/l) a infekcí v průběhu všech klinických studií s kvetiapinem (viz bod 4.4).
27. Na základě posunu z normálních hodnot na hodnoty potenciálně klinicky závažné naměřené kdykoliv po období stabilizace ve všech klinických studiích. Posun u eozinofilů je definován jako > 1 x 10⁹ buněk/l naměřený kdykoliv.
28. Na základě posunu z normálních hodnot na potenciálně klinicky závažné hodnoty naměřené kdykoliv v období po stabilizaci v průběhu všech klinických studie. Posun hodnot leukocytů je definován jako < 3 x 10⁹ buněk/l naměřený 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, glukosa v krvi a lipidy (viz bod 4.4).
31. Viz bod 4.6.
32. Může se vyskytnout na počátku léčby a může být doprovázena hypotenzí a/nebo synkopou. Frekvence je odvozena od hlášení bradykardie a příbuzných příhod ze všech klinických studií s kvetiapinem.
33. V souvislosti s léčbou kvetiapinem byly hlášeny těžké kožní nežádoucí účinky (SCAR) zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN), polékovou vyrážku s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS).
34. Na základě jedné retrospektivní epidemiologické studie bez randomizace.

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

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 (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) a velmi vzácné (< 1/10 000).

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté
<i>Endokrinní poruchy</i>	Zvýšení hladiny 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 µg/l (> 869,56 pmol/l) u chlapců; > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) u dívek naměřené kdykoliv. Méně než 1 % pacientů mělo vzestup hladin prolaktinu > 100 µg/l.

2. Na základě posunů nad klinicky významné koncentrace (převzato podle kritérií „National Institutes of Health“) nebo zvýšení > 20 mmHg pro systolický tlak nebo > 10 mmHg pro diastolický tlak kdykoliv v průběhu dvou krátkodobých (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 známky a příznaky předávkování obecně odpovídají vystupňovanému známému farmakologickému účinku léčivé látky, tj. ospalost a sedace, tachykardie a hypotenze a anticholinergní účinky.

Předávkování může vést k prodloužení QT intervalu, epileptickým záchvatům, statusu epilepticus, rabdomyolýze, respirační depresi, retenci moče, zmatenosti, deliriumu a/nebo agitovanosti, komatu a smrti.

Pacientům se závažným základním srdečním onemocněním hrozí větší riziko projevů z předávkování (viz bod 4.4 Ortostatická hypotenze).

Léčba předávkování

Kvetiapin nemá specifické antidotum. 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 pravidelné sledování a podpora kardiiovaskulárního systému.

Podle literárních zdrojů mohou být agitovaní pacienti v deliriu a s jasným cholinergním syndromem léčeni fyzostigminem, 1-2 mg (za kontinuálního monitorování EKG). Nejde o standardně doporučovanou léčbu vzhledem k potenciálně negativnímu vlivu fyzostigminu na vedení převodního systému srdce. Fyzostigmin lze použít, pokud nejsou přítomny odchylky EKG. Fyzostigmin nelze použít v případě arytmie, jakékoliv srdeční blokády nebo rozšíření komplexu QRS.

Ačkoliv dosud nebyla studována prevence absorpce při předávkování, může být při vážné intoxikaci indikován výplach žaludku, provedený pokud možno do jedné hodiny po požití. Je třeba zvážit podání aktivního uhlí.

Refrakterní hypotenzi v případech předávkování kvetiapiinem 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 blokadě alfa receptorů kvetiapiinem.

V případě předávkování kvetiapiinem v lékové formě s prodlouženým uvolňováním dochází ke zpoždění maxima sedace, maxima tachykardie a k prodloužení zotavovací fáze ve srovnání s lékovou formou s okamžitým uvolňováním kvetiapiinu.

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

V některých případech bylo úspěšně provedeno endoskopické odstranění farmakobezoáru.

Lékařský dohled a sledování životních funkcí musí pokračovat až do zotavení pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antipsychotika, diazepiny, oxazepiny a thiazepiny.

ATC kód: N05AH04.

Mechanismus účinku

Kvetiapiin je atypické antipsychotikum. Kvetiapiin a norkvetiapiin, jeho aktivní metabolit v lidské plazmě, interagují s celou řadou receptorů pro neurotransmitery. Kvetiapiin a norkvetiapiin mají afinitu k serotoninovým (5HT₂) a dopaminovým D₁ a D₂ receptorům v mozku. Tato kombinace receptorového antagonismu s vyšší selektivitou pro 5HT₂ oproti D₂ receptorům, má u kvetiapiinu v tabletách s prodlouženým uvolňováním přispívat k jeho klinickým antipsychotickým účinkům a nízké pravděpodobnosti výskytu extrapyramidových příznaků (EPS) ve srovnání s typickými antipsychotiky. Kvetiapiin a norkvetiapiin 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. Kvetiapiin nemá žádnou nebo má jen nízkou afinitu k muskarinovým receptorům, zatímco norkvetiapiin má střední až vysokou afinitu k několika muskarinovým receptorům, což může vysvětlovat anticholinergní (muskarinové) účinky. Inhibice NET (norepinephrine transporter - NET) norkvetiapiinem a částečný agonismus na 5HT_{1A} receptoru může přispívat k terapeutické účinnosti kvetiapiinu jako antidepresiva.

Farmakodynamické účinky

Kvetiapiin prokázal účinek ve zkouškách, které se používají k testování antipsychotického účinku, jako jsou např. podmíněná vyhýbavá odpověď. Kvetiapiin potlačuje též účinky dopaminových agonistů, což bylo prokázáno na základě behaviorálních hodnocení a elektrofyziologických měření. Kvetiapiin zvyšuje koncentraci metabolitů dopaminu, což je neurochemický ukazatel blokády D₂ receptorů.

V předklinických testech určených k predikci EPS měl kvetiapiin profil atypického antipsychotika, který se liší od profilu typických antipsychotik. Po dlouhodobém podávání kvetiapiinu nevzniká supersenzitivita dopaminových D₂ receptorů. Při užití dávek dostatečně blokujících D₂ receptory dochází jen k málo vyjádřené katalepsií. Kvetiapiin má při dlouhodobém podávání selektivní účinek na limbický systém tím, že vyvolává depolarizační blokádu mesolimbických, ale nikoliv nigrostriálních dopaminových neuronů. Při akutním a chronickém podávání opicím rodu *Cebus* po předchozí senzibilizaci haloperidolem nebo bez senzibilizace vykazuje kvetiapiin 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 studii kontrolované aktivní léčbou hodnotící změnu léčby z tablet s okamžitým uvolňováním na tablety 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 hodnotou na počátku a na konci léčby. 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 studii hodnotící změnu léčby kontrolované aktivní léčbou bylo primárním cílovým parametrem účinnosti zjistit podíl pacientů, kde nebylo dosaženo účinku, tj. pacientů, kteří přerušili léčbu v důsledku neúčinnosti léčby nebo jejichž skóre ve škále PANSS se zvýšilo o 20 % a více od randomizace do kterékoliv další návštěvy. U pacientů stabilizovaných na kvetiapinu s okamžitým uvolňováním v dávce 400 až 800 mg denně byla účinnost zachována i po převedení na ekvivalentní denní dávku kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním podávanou jednou denně.

V dlouhodobé studii u pacientů se stabilní schizofrenií, kterým byla podávána udržovací dávka kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním po dobu 16 týdnů, byl kvetiapin s prodlouženým uvolňováním účinnější než placebo při hodnocení prevence relapsů. Odhadované riziko relapsu po šesti měsících léčby bylo 14,3 % ve skupině s kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním a 68,2 % ve skupině s placebem. 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.

Bipolární porucha

Ve dvou klinických studiích monoterapie při léčbě středně závažné až závažné manické epizody vykázal kvetiapin vyšší účinnost než placebo ve snížení manických symptomů ve 3. a 12. týdnu. 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 s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s divalproexem nebo lithiem u akutní středně závažné až závažné manické epizody v týdnu 3 a 6 jsou omezené, avšak kombinovaná léčba je dobře tolerována. Údaje ukazují na aditivní účinek 3. týden léčby. Druhá studie nepotvrdila aditivní účinek 6. týden léčby.

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

Ve 4 dalších klinických studiích o délce 8 týdnů, které zahrnovaly pacienty se středně těžkou až těžkou depresivní epizodou (v rámci bipolární poruchy typu I nebo II), byl kvetiapin s okamžitým uvolňováním v dávkách 300 a 600 mg/den významně účinnější než placebo v cílových parametrech: průměrné snížení skóre MADRS a v odpovědi definované jako alespoň 50% zlepšení celkového skóre MADRS oproti výchozí hodnotě. V průběhu krátkodobého hodnocení nebyl pozorován dodatečný efekt dávky 600 mg/den oproti dávce 300 mg/den.

V dlouhodobých klinických studiích, které byly pokračováním dvou z výše zmíněných 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 (oproti placebo) na depresivní symptomy, nikoliv však na manické symptomy.

Ve dvou klinických studiích zaměřených na prevenci rekurence a hodnotících kvetiapin v kombinaci se stabilizátory nálady u pacientů s manickou, depresivní nebo smíšenou epizodou byla kombinace s kvetiapinem účinnější než monoterapie stabilizátory nálady v prodloužení času do rekurence jakékoliv

epizody (manické, smíšené nebo depresivní). Kvetiapin byl podáván dvakrát denně v celkové dávce 400 mg až 800 mg v kombinaci s lithiem nebo valproátem.

V 6týdenní randomizované studii s lithiem a kvetiapinem v tabletách s prodlouženým uvolňováním v porovnání s placebem a kvetiapinem v tabletách s prodlouženým uvolňováním u dospělých s akutní maníí byl rozdíl průměrného zlepšení YMRS mezi skupinou s přidaným lithiem a skupinou s přidaným placebem 2,8 bodů a rozdíl podílu respondérů vyjádřený v procentech (definovaný jako 50% zlepšení YMRS v porovnání s výchozí hodnotou) byl 11 % (79 % ve skupině s přidaným lithiem oproti 68 % ve skupině s přidaným placebem).

V jedné dlouhodobé studii (až 2 roky léčby) hodnotící prevenci recurence (recidivy) u pacientů s manickou, depresivní nebo smíšenou epizodou byl kvetiapin účinnější než placebo v prodloužení doby do objevení se jakékoliv epizody (manické, smíšené nebo depresivní) u pacientů s bipolární poruchou typu I. Počet pacientů s výskytem epizody byl ve skupině s kvetiapinem 91 (22,5 %), ve skupině s placebem 208 (51,5 %) a ve skupině s lithiem 95 (26,1 %). U pacientů, kteří odpovídali na léčbu kvetiapinem, při srovnání pokračování léčby kvetiapinem ve srovnání s převedením na lithium, výsledky ukazují, že převod na lithium nevede k prodloužení doby do recurence příhody.

Depresivní epizody v rámci depresivní poruchy (MDD)

Ve dvou krátkodobých (6týdenní) klinických studiích byli zařazeni pacienti, kteří neodpovídali adekvátně na alespoň jednu antidepresivní léčbu. Kvetiapin s prodlouženým uvolňováním podávaný v dávkách 150 mg a 300 mg jako přídavná léčba 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 LS oproti placebu 2-3,3 bodu).

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

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

Ve třech ze čtyř klinických krátkodobých (až 8 týdnů) studií s kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním v monoterapii u pacientů s depresivní nemocí prokázal kvetiapin s prodlouženým uvolňováním v dávkách 50 mg, 150 mg a 300 mg/den vyšší účinnost než placebo ve snižování depresivních symptomů měřeném jako zlepšení celkového skóre u pacientů s depresivní nemocí ve škále podle Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (průměrná změna LS oproti placebu o 2-4 body).

V klinické studii monoterapie zaměřené na prevenci relapsu byli pacienti s depresivní epizodou stabilizováni v otevřené fázi studie s 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 v rozmezí 50 mg až 300 mg denně u starších pacientů bez demence (ve věku 66 až 89 let) s depresivní poruchou, prokázal kvetiapin s prodlouženým uvolňováním 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 s kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním 50 mg/den 1. až 3. den, dávka mohla být zvýšena na 100 mg/den 4. den, 150 mg/den 8. den a následně až na 300 mg/den v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti. Průměrná dávka kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním byla 160 mg/den. Snášenlivost kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním jednou denně, byla až na výskyt extrapyramidových symptomů (viz bod 4.8 a "Klinická bezpečnost" níže) u starších pacientů srovnatelná se snášenlivostí pozorovanou u jiných dospělých (18-65 let). Podíl pacientů starších než 75 let byl 19 %.

Klinická bezpečnost

V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u schizofrenie a bipolární manie byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů podobný jako u placebo (schizofrenie: 7,8 % pro kvetiapin a 8,0 % pro placebo; bipolární manie: 11,2 % pro kvetiapin a 11,4 % pro placebo).

U pacientů, kterým byl v krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u depresivní poruchy (MDD) a bipolární deprese podáván kvetiapin byl ve srovnání s placebem pozorován vyšší výskyt extrapyramidových symptomů. V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u bipolární deprese byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 8,9 % pro kvetiapin a 3,8 % pro placebo. V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích v monoterapii u depresivní poruchy byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 5,4 % pro kvetiapin s prodlouženým uvolňováním a 3,2 % pro placebo. V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích 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. Výskyt jednotlivých nežádoucích příhod (např. akatizie, extrapyramidové poruchy, třes, dyskineze, dystonie, neklid, samovolné svalové kontrakce, psychomotorická hyperaktivita a svalová ztuhlost) byl u bipolární deprese i u depresivní choroby obecně nízký a nepřekročil 4% v žádné léčebné skupině.

V krátkodobých (rozmezí od 3 do 8 týdnů) placebem kontrolovaných klinických studiích s fixními dávkami (50 mg/den až 800 mg/den) byl průměrný nárůst tělesné hmotnosti u pacientů léčených kvetiapinem 0,8 kg u denní dávky 50 mg až 1,4 kg u denní dávky 600 mg (s nižším přírůstkem u denní dávky 800 mg) ve srovnání s 0,2 kg u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Podíl pacientů ve skupině léčené kvetiapinem s $\geq 7\%$ přírůstkem tělesné hmotnosti kolísal od 5,3 % u denní dávky 50 mg do 15,5 % u denní dávky 400 mg (s nižším přírůstkem u denních dávek 600 mg a 800 mg) ve srovnání s 3,7 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

6týdenní randomizovaná studie s lithiem a kvetiapinem v tabletách s prodlouženým uvolňováním v porovnání s placebem a kvetiapinem v tabletách s prodlouženým uvolňováním u dospělých s akutní maníí prokázala, že kombinace kvetiapinu v tabletách s prodlouženým uvolňováním s lithiem vede k většímu výskytu nežádoucích příhod (63 % oproti 43 % u kvetiapinu v tabletách s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s placebem). Výsledky hodnocení bezpečnosti ukázaly vyšší incidenci extrapyramidových příznaků hlášených u 16,8 % pacientů ve skupině s přidanými lithiem a 6,6 % ve skupině s přidaným placebem, přičemž většina zahrnovala třes, hlášený u 15,6 % pacientů ve skupině s přidaným lithiem a 4,9 % ve skupině s přidaným placebem. Incidence somnolence byla vyšší u skupiny s kvetiapinem v tabletách s prodlouženým uvolňováním s přidaným lithiem (12,7 %) v porovnání se skupinou s kvetiapinem v tabletách s prodlouženým uvolňováním s přidaným placebem (5,5 %). Navíc vyšší procento pacientů léčených ve skupině s přidaným lithiem (8,0 %) zaznamenalo nárůst tělesné hmotnosti ($\geq 7\%$) na konci léčby v porovnání s pacienty ve skupině s přidaným placebem (4,7 %).

Dlouhodobější klinické studie k prevenci relapsu zahrnovaly otevřenou fázi studie (v rozmezí od 4 do 36 týdnů), 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 na počátku otevřené fáze. 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 na počátku otevřené fáze.

V placebem kontrolovaných klinických studiích u starších pacientů s psychózou související s demencí nebyl výskyt cerebrovaskulárních nežádoucích příhod na 100 paciento-roků vyšší u pacientů léčených kvetiapinem ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo.

Ve všech krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích v monoterapii u pacientů s výchozí hodnotou počtu neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$ byl výskyt alespoň jednoho měření $< 1,5 \times 10^9/l$ 1,9 % u pacientů léčených kvetiapinem a 1,5 % u pacientů na placebo. Výskyt posunu hodnot na $> 0,5$ až $< 1,0 \times 10^9/l$ byl (0,2 %) u pacientů léčených kvetiapinem stejně jako u pacientů léčených placebem. Ve všech klinických studiích (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 posunu měření na $< 1,5 \times 10^9/l$ 2,9 % a na $< 0,5 \times 10^9/l$ 0,21 % u pacientů léčených kvetiapinem.

Lečba kvetiapinem je spojována se snížením hladin hormonů štítné žlázy v závislosti na dávce. Výskyt posunů TSH byl 3,2 % pro kvetiapin ve srovnání s 2,7 % u placeba. Výskyt potenciálně klinicky významných posunů T_3 nebo T_4 a TSH byl v těchto studiích vzácný, a pozorované změny v hladinách hormonů štítné žlázy nebyly spojeny s klinicky významnou hypotyreózou. Snížení celkového a volného T_4 dosáhlo maxima během prvních 6 týdnů léčby kvetiapinem. Při dlouhodobé léčbě k dalšímu snížení nedošlo. U 2/3 případů bylo ukončení léčby kvetiapinem spojeno s vymizením účinku na celkový a volný T_4 , bez ohledu na délku léčby.

Katarakta/neprůhlednost čočky

V klinické studii zjišťující kataraktogenní potenciál kvetiapinu (v dávce 200 – 800 mg/den) ve srovnání s risperidonem (v dávce 2 – 8 mg/den) u pacientů se schizofrenií a schizoafektivní poruchou, nebyl, u pacientů exponovaných léčbě nejméně 21 měsíců, výskyt zvýšeného stupně opacity čočky u kvetiapinu (4 %) vyšší než u risperidonu (10 %).

Pediatrická populace

Klinická účinnost

Účinnost a bezpečnost kvetiapinu byla studována ve 3týdenní placebem kontrolované studii při léčbě mánie (n=284 pacientů z USA, ve věku 10 až 17 let). Asi 45 % populace pacientů mělo další diagnózu ADHD. Dále byla provedena 6týdenní placebem kontrolovaná studie u pacientů se schizofrenií (n=222, věk 13 až 17 let). V obou studiích byli vyřazeni pacienti, kteří neodpovídali na kvetiapin. Léčba kvetiapinem byla zahájena dávkou 50 mg/den, druhý den byla zvýšena na 100 mg/den a dále byla dávka titrována na cílovou dávku (manie 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 LS od výchozí hodnoty v celkovém skóre YMRS (aktivní léčba minus placebo) -5,21 pro kvetiapin v dávce 400 mg/den a -6,56 pro kvetiapin v dávce 600 mg/den. Podíl pacientů odpovídajících na léčbu (zlepšení YMRS ≥ 50 %) byl 64 % pro kvetiapin 400 mg/den, 58 % pro 600 mg/den a 37 % pro placebo.

Ve studii se schizofrenií byl rozdíl průměrné změny LS od výchozí hodnoty v celkovém skóre PANSS (aktivní léčba minus placebo) - 8,16 pro kvetiapin v dávce 400 mg/den a -9,29 pro kvetiapin v dávce 800 mg/den. Ani režim s nízkou dávkou (400 mg/den), ani vysokou dávkou kvetiapinu nebyl lepší než placebo s ohledem na podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi definované jako pokles o ≥ 30 % oproti výchozí 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 s kvetiapinem v tabletách s prodlouženým uvolňováním v monoterapii u dětí a dospívajících pacientů (10-17 let) s bipolární depresí, nebyla účinnost prokázána.

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

Klinická bezpečnost

V krátkodobých klinických hodnoceních s kvetiapinem popsanych výše byla míra EPS v aktivním rameni oproti placebu 12,9 % oproti 5,3 % v klinickém hodnocení schizofrenie, 3,6 % oproti 1,1 % v klinickém hodnocení bipolární mánie a 1,1 % oproti 0 % v klinickém hodnocení bipolární deprese. Míra nárůstu tělesné hmotnosti o ≥ 7 % proti výchozí tělesné hmotnosti v aktivním rameni oproti placebu byla 17 % ve srovnání s 2,5 % v klinickém hodnocení schizofrenie a bipolární mánie a 12,5 % oproti 6 % v klinickém hodnocení bipolární deprese. Míra výskytu příhod souvisejících se sebevraždou v aktivním rameni oproti placebu byla 1,4 % oproti 1,3 % v klinickém hodnocení schizofrenie, 1,0 % oproti 0 % v klinickém hodnocení bipolární mánie a 1,1 % oproti 0 % v klinickém hodnocení bipolární deprese. Během prodloužené fáze sledování po léčbě v rámci klinického hodnocení bipolární deprese došlo k výskytu dvou dalších příhod souvisejících se sebevraždou u dvou pacientů; jeden z pacientů užíval v době výskytu příhody kvetiapin.

Dlouhodobá bezpečnost

26týdenní otevřená fáze akutních studií (n=380 pacientů) s kvetiapiinem 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). Z hlediska nárůstu tělesné hmotnosti, při korekci na normální růst v průběhu delší doby, byl vzestup alespoň o 0,5 standardní odchylky od výchozí hodnoty (Body Mass Index, BMI) pokládán za klinicky významnou změnu; 18,3 % pacientů léčených kvetiapiinem po dobu alespoň 26 týdnů splnilo toto kritérium.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Kvetiapiin se po perorálním podání dobře vstřebává. Maximální plazmatické koncentrace kvetiapiinu po podání kvetiapiinu v tabletách s prodlouženým uvolňováním je dosaženo asi 6 hodin po podání (t_{max}). Maximální molární koncentrace aktivního metabolitu norkvetiapiinu v ustáleném stavu dosahuje 35 % koncentrace kvetiapiinu.

Farmakokinetika kvetiapiinu a norkvetiapiinu je lineární a přímo úměrná podané dávce pro dávky až 800 mg jednou denně. Plocha pod křivkou (AUC) pro kvetiapiin v tabletách s prodlouženým uvolňováním podávaný jednou denně je srovnatelná s příslušnými údaji pro kvetiapiin s okamžitým uvolňováním podávaný dvakrát denně, avšak maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) je v ustáleném stavu o 13 % nižší. Při srovnání kvetiapiinu v tabletách s prodlouženým uvolňováním a kvetiapiinu s okamžitým uvolňováním bylo zjištěno, že AUC norkvetiapiinu je o 18 % nižší.

Ve studiích zkoumající vliv složení stravy na biologickou dostupnost kvetiapiinu bylo zjištěno, že potrava s vysokým obsahem tuku statisticky významně zvyšuje C_{max} a AUC pro kvetiapiin v tabletách s prodlouženým uvolňováním asi o 50 %, resp. 20 %. Není možné vyloučit, že potrava s vysokým obsahem tuku může mít na biologickou dostupnost kvetiapiinu ještě vyšší vliv. Lehká strava neměla významný vliv na C_{max} a AUC kvetiapiinu. Kvetiapiin v tabletách s prodlouženým uvolňováním se doporučuje podávat jednou denně mimo jídlo.

Distribuce

Kvetiapiin se přibližně z 83 % váže na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

Kvetiapiin je metabolizován převážně v játrech, po podání radioaktivně značeného kvetiapiinu bylo v moči nebo stolici nalezeno méně než 5 % původní látky v nezměněné formě.

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

Kvetiapiin a několik jeho metabolitů (včetně norkvetiapiinu) 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 kvetiapiinu a jiných léčiv vedlo ke klinicky významné lékové inhibici metabolismu druhého léku zprostředkovaného cytochromem P450. Z výsledků studií na zvířatech vyplývá, že kvetiapiin může indukovat enzymy cytochromu P450, avšak ve specifické interakční studii u psychotických pacientů nebylo po podání kvetiapiinu zjištěno zvýšení aktivity cytochromu P450.

Eliminace

Poločas eliminace kvetiapiinu je asi 7 hodin a norkvetiapiinu asi 12 hodin. Přibližně 73 % radioaktivně značené látky se vyloučí močí a 21 % stolici. V moči nebo stolici je možno nalézt méně než 5 % původní látky v nezměněné formě. Průměrná molární frakce dávky volného kvetiapiinu a aktivního metabolitu norkvetiapiinu je z méně než 5 % vyloučena močí.

Zvláštní populace

Pohlaví

Farmakokinetika kvetiapinu je stejná u mužů i u žen.

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

U osob s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min/1,73 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 jaterní cirhóza). Vzhledem k tomu, že kvetiapin je metabolizován převážně v játrech, lze očekávat zvýšení plazmatických hladin léčiva u pacientů s poruchou funkce jater. U těchto pacientů může být nutné snížit dávku (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Farmakokinetická data byla získána u 9 dětí ve věku 10-12 let a 12 dospívajících, kteří byli na udržovací léčbě 400 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 žádné informace pro kvetiapin v tabletách s prodlouženým uvolňováním u dětí a dospívajících.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Byla provedena řada testů na genotoxicitu *in vitro* a *in vivo* a nebyl nalezen žádný důkaz genotoxicity přípravku. U laboratorních zvířat při klinicky relevantních dávkách byly nalezeny následující odchylky, které dosud nebyly potvrzeny v dlouhodobém klinickém hodnocení:

U potkanů byla pozorována pigmentace štítné žlázy, u opic rodu *Cynomolgus* byla zjištěna hypertrofie folikulárních buněk štítné žlázy, snížení plazmatických hladin T₃, snížení koncentrace hemoglobinu a počtu červených a bílých krvinek, u psů byla nalezena opacita oční čočky a katarakta. Monitorování klinických studií neodhalilo zákal oční čočky závislý na podávání léčiva (viz bod 5.1).

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety: monohydrát laktózy, hypromelóza, chlorid sodný, povidon K30, mastek (E553b), magnesium-stearát (E572).

Potahová vrstva:

200 mg: potahová soustava opadry žlutá 03B52117: hypromelóza 6cP (E464), oxid titaničitý (E171), makrogol 400 (E1521), žlutý oxid železitý (E172)

300 mg: potahová soustava opadry žlutá 03B82929: hypromelóza 6cP (E464), oxid titaničitý (E171), makrogol 400 (E1521), žlutý oxid železitý (E172)

400 mg: potahová soustava opadry bílá 03B58900: hypromelóza 6cP (E464), oxid titaničitý (E171), makrogol 400 (E1521)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje speciální podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Quetiapine Accord tablety s prodlouženým uvolňováním je balen v PVC/PVDC-Al blistru. Velikosti balení: 10, 30, 50, 60 nebo 100 tablet s prodlouženým uvolňováním v jednom balení. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Všechn nepoužitý nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7,
02-677, Varšava,
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Quetiapine Accord 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 68/095/12-C

Quetiapine Accord 300 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 68/096/12-C

Quetiapine Accord 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 68/097/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 2. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 16. 11. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 7. 2024