

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Ketilept 25 mg potahované tablety**  
**Ketilept 100 mg potahované tablety**  
**Ketilept 200 mg potahované tablety**  
**Ketilept 300 mg potahované tablety**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ketilept 25 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje quetiapinum 25 mg (jako quetiapini fumaras 28,78 mg)

Ketilept 100 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje quetiapinum 100 mg (jako quetiapini fumaras 115,13 mg)

Ketilept 200 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje quetiapinum 200 mg (jako quetiapini fumaras 230,26 mg)

Ketilept 300 mg potahované tablety: jedna potahovaná tableta obsahuje quetiapinum 300 mg (jako quetiapini fumaras 345,4 mg)

#### Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta přípravku Ketilept 25 mg potahované tablety obsahuje 4,42 mg monohydrátu laktosy.

Jedna tableta přípravku Ketilept 100 mg potahované tablety obsahuje 17,05 mg monohydrátu laktosy.

Jedna tableta přípravku Ketilept 200 mg potahované tablety obsahuje 34,1 mg monohydrátu laktosy.

Jedna tableta přípravku Ketilept 300 mg potahované tablety obsahuje 50,94 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

*Ketilept 25 mg potahované tablety* – bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety, bez zápachu nebo téměř bez zápachu, s vyraženým „201“ na jedné straně a vyraženým stylizovaným „E“ na straně druhé.

*Ketilept 100 mg potahované tablety* – bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety, bez zápachu nebo téměř bez zápachu, s vyraženým „E202“ na jedné straně.

*Ketilept 200 mg potahované tablety* – růžové, kulaté, bikonvexní potahované tablety, bez zápachu nebo téměř bez zápachu, s vyraženým „E204“ na jedné straně.

*Ketilept 300 mg potahované tablety* – bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety, bez zápachu nebo téměř bez zápachu, s vyraženým „E205“ na jedné straně.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Ketilept je indikován:

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

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

## 4.2 Dávkování a způsob podání

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

### Dávkování

#### *Dospělí:*

##### K léčbě schizofrenie

K léčbě schizofrenie se Ketilept podává dvakrát denně.

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

##### K léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod bipolární poruchy

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

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

##### K léčbě depresivních epizod u bipolární poruchy

Ketilept se podává jednou denně na noc. Celková denní dávka 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 případech pochybností o snášenlivosti u jednotlivých pacientů bylo v klinických studiích prokázáno, že lze uvažovat o snížení dávky až na minimální dávku 200 mg.

##### K prevenci rekurence u bipolární poruchy

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

#### *Starší pacienti:*

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

Průměrná plazmatická clearance kvetiapiinu je u starších osob o 30 až 50 % nižší než u mladších pacientů.

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

#### *Pediatrická populace*

Nedoporučuje se podávat Ketilept 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 se známou poruchou funkce jater by měli začínat na dávce 25 mg/den. Dávku je třeba v závislosti na klinické odpovědi a individuální snášenlivosti pacienta zvyšovat o 25 až 50 mg/den, až je dosaženo účinné dávky.

#### Způsob podání

Perorální podání

Ketilept lze užívat s jídlem nebo mimo jídlo.

### **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 též bod 4.5).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Vzhledem k tomu, že Ketilept má několik indikací, je třeba zvážit bezpečnostní profil přípravku s ohledem na individuální diagnózu pacienta a podávanou dávku.

#### *Pediatrická populace*

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

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

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

#### *Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení*

Deprese u bipolární poruchy je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy (příhod spojených se sebevraždou). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významné remisi. Jelikož se zlepšení nemusí projevit během několika prvních nebo dalších týdnů léčby, měli by pacienti být pečlivě sledováni až do té doby, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stadiích uzdravování zvýšit.

Kromě toho by měl lékař zvážit možné riziko sebevražedného chování po náhlém vysazení léčby kvetiapinem vzhledem ke známým rizikovým faktorům nemoci samé.

Také další psychiatrická onemocnění, u nichž je kvetiapin předepisován, mohou být doprovázena zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Navíc mohou být tyto stavy komorbidní

s depresivní epizodou. Při léčbě pacientů s dalšími psychiatrickými onemocněními se proto musí dodržovat stejná opatření jako při léčbě pacientů s těžkými 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 zvýšené riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy.

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

V krátkodobých, placebem kontrolovaných, klinických studiích u pacientů s těžkou depresivní epizodou v rámci bipolární poruchy, léčených kvetiapinem, bylo u mladých dospělých pacientů (mladších než 25 let) pozorováno zvýšené riziko příhod spojených se sebevraždou ve srovnání s placebem (3,0 % oproti 0 %). Populační retrospektivní studie kvetiapinu pro léčbu pacientů s depresivní poruchou prokázala zvýšené riziko sebepoškození a sebevraždy u pacientů ve věku od 25 do 64 let bez historie sebepoškození během užívání kvetiapinu s jinými antidepresivy.

#### *Metabolické riziko*

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

#### *Extrapyramidové symptomy (EPS):*

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

Podávání kvetiapinu je spojeno s vývojem akatizie, která je charakterizována subjektivně nepříjemným nebo úzkostným neklidem a potřebou stále se pohybovat, což postiženému znemožňuje sedět nebo stát v klidu. Nejčastěji se tento syndrom objevuje v několika prvních týdnech léčby. Zvyšování dávky u pacientů s tímto syndromem může být škodlivé.

#### *Tardivní dyskineze:*

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

#### *Somnolence a závrat'*

Léčba kvetiapinem byla spojena se somnolencí a podobnými příznaky, jako je sedace (viz bod 4.8). V klinických studiích u pacientů s bipolární depresí byly tyto příznaky pozorovány první 3 dny léčby a byly většinou mírné až střední intenzity. Pacienti s bipolární depresí 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 má být užíván se zvýšenou opatrností u pacientů, kteří zároveň užívají přípravky tlumící centrální nervový systém a kteří mají v anamnéze nebo trpí zvýšeným rizikem spánkové apnoe, jako jsou obézní s nadváhou nebo muži.

#### *Epileptické paroxysmy:*

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

#### *Neuroleptický maligní syndrom:*

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

#### *Serotoninový syndrom*

Současné podávání přípravku Ketilept 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 kvetiapinem byl hlášen výskyt těžké neutropenie (počet neutrofilů  $<0,5 \times 10^9/l$ ). Většina případů těžké neutropenie se objevila v průběhu několika prvních měsíců léčby kvetiapinem. Souvislost s dávkou nebyla potvrzena. V průběhu peregistračního období byly některé případy fatální. Možnými rizikovými faktory pro vznik neutropenie jsou: již existující nízký počet bílých krvinek a poléková neutropenie v anamnéze. V některých případech se však objevila i u pacientů bez existujících rizikových faktorů. Léčbu kvetiapinem je třeba přerušit u pacientů s počtem neutrofilů  $<1,0 \times 10^9/l$ . 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 Ketilept ihned hlásili známky/příznaky typické pro agranulocytózu nebo infekci (např. horečka, slabost, letargie nebo bolest v krku). U těchto pacientů je třeba ihned stanovit počet bílých krvinek a určit absolutní počet neutrofilů, zvláště pokud neexistují jiné predisponující okolnosti.

#### *Anticholinergní (muskarinové) účinky*

Norkvetiapin, aktivní metabolit kvetiapinu, má střední až silnou afinitu k několika podtypům muskarinových receptorů. I při použití v doporučených dávkách, přispívá při použití současně s jinými

léky s anticholinergními účinky k nežádoucím účinkům jako u předávkování. Kvetiapin má být používán s opatrností u pacientů, kteří užívají léky s anticholinergními (muskarinovými) účinky. Kvetiapin má být používán s opatrností u pacientů s diagnózou retence moči, klinicky významnou hypertrofií prostaty, střevní neprůchodností nebo podobnými potížemi, zvýšeným nitroočním tlakem nebo glaukomem s úzkým úhlem buď v současnosti, nebo v anamnéze (viz body 4.5, 4.8, 5.1 a 4.9).

#### *Interakce*

Viz též bod 4.5.

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

#### *Tělesná hmotnost*

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

#### *Hyperglykémie*

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

V některých případech byl hlášen předcházející nárůst tělesné hmotnosti, což může být predisponující faktor. Doporučuje se vhodné klinické monitorování v souladu s používanými postupy antipsychotické léčby. U pacientů léčených antipsychotiky, včetně kvetiapinu, je třeba sledovat projevy a příznaky hyperglykémie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost). Pacienty s diabetes mellitus nebo rizikovými faktory pro diabetes mellitus je třeba pravidelně kontrolovat s ohledem na zhoršení kontroly glykémie. Je třeba pravidelně kontrolovat tělesnou hmotnost.

#### *Lipidy*

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

#### *Prodloužení intervalu QT*

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

Velmi vzácně byly při léčbě kvetiapinem hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně Stevens-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. Závažné kožní nežádoucí účinky se běžně vyskytují jako jeden nebo kombinace více následujících příznaků: rozsáhlá kožní vyrážka, která může být svědivá nebo doprovázená pustulami, exfoliativní dermatitida, horečka, lymfadenopatie a možná eozinofilie nebo neutrofilie. Většina těchto reakcí se objevila do 4 týdnů od zahájení léčby kvetiapiinem, některé DRESS reakce se objevily do 6 týdnů od zahájení léčby kvetiapiinem. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto závažné kožní reakce, je třeba podávání kvetiapiinu okamžitě ukončit a zvážit alternativní léčbu.

#### *Vysazení léčby*

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

#### *Starší pacienti s psychózou spojenou s demencí*

Kvetiapiin není schválen k léčbě psychózy spojené 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. Kvetiapiin je třeba používat opatrně u pacientů s rizikovými faktory pro cévní mozkovou příhodu.

Metaanalýzou u atypických antipsychotik bylo zjištěno, že starší 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 % ve srovnání s 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*

V populační retrospektivní studii s kvetiapiinem při léčbě pacientů s depresivní poruchou (MDD) se vyskytlo zvýšené riziko úmrtí během používání kvetiapiinu u pacientů starších 65 let. Tato souvislost se neprokázala, když byli pacienti s Parkinsonovou chorobou vyloučeni z analýzy. Starším pacientům s Parkinsonovou chorobou je třeba kvetiapiin předepisovat s opatrností.

#### *Dysfagie*

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

#### *Zácpa a intestinální obstrukce*

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

#### *Žilní tromboembolismus (VTE)*

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

#### *Pankreatitida*

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

### *Další informace*

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

### *Nesprávné použití a zneužití*

Byly hlášeny případy nesprávného použití nebo zneužití. Zvýšené opatrnosti je třeba při předepisování kvetiapinu pacientům zneužívajícím alkohol nebo drogy.

### *Laktosa*

Tablety přípravku Ketiapt obsahují laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

### *Sodík*

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Vzhledem k primárnímu účinku kvetiapinu na centrální nervový systém je třeba věnovat zvýšenou pozornost podávání kvetiapinu v kombinaci s jinými centrálně působícími léčivými přípravky a 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, kteří užívají jiné léky, které mají anticholinergní (muskarinové) účinky (viz bod 4.4).

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 je enzym, který je v první řadě odpovědný za metabolismus kvetiapinu. V interakční studii se zdravými dobrovolníky vedlo současné podávání kvetiapinu (dávka 25 mg) a ketokonazolu (inhibitor CYP3A4) k 5 až 8násobnému zvýšení AUC pro kvetiapin. Na podkladě tohoto zjištění je současné podávání kvetiapinu a inhibitorů CYP3A4 kontraindikováno. Rovněž se nedoporučuje užívat kvetiapin spolu s grapefruitovou šťávou.

V klinické farmakokinetické studii s opakovanými dávkami kvetiapinu před a v průběhu léčby karbamazepinem (známý induktor jaterních enzymů) vedlo současné podávání k významnému zvýšení clearance kvetiapinu. Zvýšená clearance snížila systémovou dostupnost kvetiapinu (měřenou jako plocha pod křivkou – AUC) průměrně až na 13 % ve srovnání s kvetiapinem samotným. U některých pacientů bylo snížení ještě větší. V důsledku této interakce může dojít ke snížení plazmatických koncentrací kvetiapinu a snížení účinnosti léčby kvetiapinem.

Současné podávání kvetiapinu a fenytoinu (další induktor mikrosomálních jaterních enzymů) vedlo ke zvýšení clearance kvetiapinu o asi 450 %. O zahájení léčby kvetiapinem u pacientů, kteří užívají induktory jaterních enzymů, lze uvažovat pouze tehdy, pokud je lékař přesvědčen, že prospěch z léčby kvetiapinem převáží nad riziky, která vyplývají z přerušování léčby induktory jaterních enzymů. Vysazování léčby induktory jaterních enzymů musí být vždy postupné, a pokud je třeba, je možné je nahradit léčivými bez indukčního potenciálu (např. natrium-valproát), (viz bod 4.4).

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



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

Farmakokinetika kvetiapinu se nemění při současném podávání cimetidinu.

Farmakokinetika lithia se nemění při současném podávání kvetiapinu.

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

Interakční studie s běžně používanými kardiovaskulárními léčivy nebyly provedeny.

Opatrnosti je třeba v případech, kdy se kvetiapin podává současně s léčivy, která mění elektrolytovou rovnováhu nebo prodlužují QT interval.

U pacientů užívajících kvetiapin byly hlášeny falešně pozitivní výsledky vyšetření enzymovou imunoesejí pro 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 až 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 by novorozenci měli být pečlivě monitorováni.

##### Kojení

Existují velmi omezené publikované zprávy o vylučování kvetiapinu do mateřského mléka u člověka, ovšem stupeň exkrece kvetiapinu v terapeutických dávkách nebyl konzistentní. Vzhledem k nedostatku robustních údajů musí být vždy učiněno rozhodnutí o přerušení kojení nebo přerušení léčby 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, ačkoliv tato pozorování nejsou přímo převoditelná na situaci u lidí (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

#### 4.8 Nežádoucí účinky

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

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

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

**Tabulka 1 Nežádoucí účinky ve spojení s léčbou kvetiapinem**

Frekvence nežádoucích účinků jsou vyjádřeny následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Snížený hemoglobin <sup>22</sup>	Leukopenie <sup>1,28</sup> , snížený počet neutrofilů, zvýšení eosinofilů <sup>27</sup>	Neutropenie <sup>1</sup> , trombocytopenie, anémie, snížení počtu krevních	Agranulocytóza <sup>26</sup>		
<b>Poruchy imunitního systému</b>			Hypersensitivita (včetně alergických kožních reakcí)		Anafylaktická reakce <sup>5</sup>	
<b>Endokrinní poruchy</b>		Hyperprolaktinémie <sup>15</sup> , snížení celkového T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , snížený volný T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , snížení celkového T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , zvýšení TSH <sup>24</sup>	Snížení volného T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , Hypothyreoidismus <sup>21</sup>		Nepřiměrná sekrece antidiuretického hormonu	

<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Vzestup sérových triglyceridů <sup>10,30</sup> Vzestup celkového cholesterolu (zvláště LDL cholesterolu) <sup>11,30</sup> Snížení HDL cholesterolu <sup>17,30</sup> Zvýšení tělesné hmotnosti <sup>8,30</sup>	Zvýšená chuť k jídlu, Zvýšená hladina glukosy až na úroveň hyperglykemických hladin <sup>6,30</sup>	Hyponatremie <sup>19</sup> , diabetes mellitus <sup>1,5</sup> , Exacerbace již existujícího diabetu	Metabolický syndrom <sup>29</sup>		
<b>Psychiatrické poruchy</b>		Abnormální sny a noční můry, Sebevražedné idealizace a sebevražedné chování <sup>20</sup>		Somnambulismus a podobné reakce jako je mluvení ze spaní a noční jedliectví		
<b>Poruchy nervového systému</b>	Závratě <sup>4,16</sup> , somnolence <sup>2,16</sup> , bolest hlavy, extrapyramidové symptomy <sup>1,21</sup>	Dysartrie	Záchvaty křečí <sup>1</sup> , Syndrom neklidných nohou, tardivní dyskineze <sup>1,5</sup> synkopa <sup>4,16</sup> stav zmatenosti			
<b>Poruchy oka</b>		Rozmazané vidění				
<b>Srdeční poruchy</b>		Tachykardie <sup>4</sup> , palpítace <sup>23</sup>	Prodloužení intervalu QT <sup>1,12,18</sup>			kardiomyopatie a myokarditida
<b>Cévní poruchy</b>		Ortostatická hypotenze <sup>4,16</sup>		Žilní tromboembolismus <sup>1</sup>		Mozková příhoda <sup>33</sup>
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		Dušnost <sup>23</sup>	Rinitida			
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Sucho v ústech	Zácpa, dyspepsie, zvracení <sup>25</sup>	Dysfagie <sup>7</sup>	Pankreatitida <sup>1</sup> , intestinální obstrukce/ileus		

<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		Zvýšení sérové alaninaminotransferázy (ALT) <sup>3</sup> zvýšení gama-glutamyltransferázy <sup>3</sup>	Zvýšení sérové aspartátaminotransferázy (AST) <sup>3</sup>	Žloutenka <sup>5</sup> , hepatitida		
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>					Angioedém <sup>5</sup> , Stevens-Johnsonův syndrom <sup>5</sup>	Toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). Poléková vyrážka s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), kožní vaskulitida
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové</b>					Rhabdomyolýza	
<b>Poruchy ledvin a močových</b>			Retence moči			
<b>Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím</b>						Syndrom z vysazení léku u novorozenců <sup>31</sup>
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>			Sexuální dysfunkce	Priapismus, galaktorea, zvětšení prsů, poruchy menstruace		
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Symptomy z vysazení/přerušeni léčby <sup>1,9</sup>	Mírná astenie, periferní edémy, podrážděnost, pyrexie		Neuroleptický maligní syndrom <sup>1</sup> , hypotermie		
<b>Vyšetření</b>				Zvýšení kreatinofosfokinázy v krvi <sup>14</sup>		

(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, často vyvolat ortostatickou hypotenzi se závratěmi a tachykardií, a u některých pacientů se synkopou. Uvedené nežádoucí účinky se objevují 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  $\geq 126$  mg/100 ml ( $\geq 7,0$  mmol/l) nebo  $\geq 200$  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) Na základě 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 kontrolovaných studiích v monoterapii, které hodnotily příznaky z vysazení: nespavost, nevolnost, bolest hlavy, průjem, zvracení, závratě a podrážděnost. Incidence těchto nežádoucích účinků významně poklesla po 1 týdnu po vysazení léku.
- (10) Triglyceridy  $\geq 200$  mg/100 ml ( $\geq 2,258$  mmol/l), (u pacientů  $\geq 18$  let) nebo  $\geq 150$  mg/100 ml ( $\geq 1,694$  mmol/l), (u pacientů  $< 18$  let) naměřené alespoň jednou.
- (11) Cholesterol  $\geq 240$  mg/100 ml ( $\geq 6,2064$  mmol/l), (u pacientů  $\geq 18$  let) nebo  $\geq 200$  mg/100 ml ( $\geq 5,172$  mmol/l), (u pacientů  $< 18$  let) naměřené alespoň jednou. Velmi často bylo pozorováno zvýšení LDL cholesterolu na  $\geq 30$  mg/100 ml ( $\geq 0,769$  mmol/l). Průměrná změna u pacientů, u kterých nastalo toto zvýšení, byla 41,7 mg/100 ml ( $\geq 1,07$  mmol/l).
- (12) Viz text níže.
- (13) Trombocyty  $\leq 100 \times 10^9/l$  naměřené alespoň jednou.
- (14) Na základě hlášení nežádoucích příhod z klinických studií nebyl zjištěn vztah mezi zvýšenými hladinami sérové kreatinfosfokinázy a neuroleptickým maligním syndromem.
- (15) Hladiny prolaktinu (pacienti  $> 18$  let):  $> 20$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 869,56$   $\mu\text{mol/l}$ ) u mužů;  $> 30$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 1304,34$   $\mu\text{mol/l}$ ) 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 kdykoli.
- (18) Výskyt pacientů, u kterých nastal posun QTc intervalu z  $< 450$  ms na  $\geq 450$  ms s prodloužením  $\geq 30$  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  $\leq 132$  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 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 T<sub>4</sub>, volného T<sub>4</sub>, celkového T<sub>3</sub> a volného T<sub>3</sub> 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 10<sup>9</sup>/l na <0,5 x 10<sup>9</sup>/l naměřené kdykoliv v průběhu léčby u pacientů s těžkou neutropenií (<0,5 x 10<sup>9</sup>/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 10<sup>9</sup> buněk/l naměřených 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 <3 x 10<sup>9</sup> buněk/l naměřených kdykoliv.

(29) Na základě hlášení nežádoucí příhody metabolický syndrom ve všech klinických studiích 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 objevit na počátku léčby a může být doprovázena hypotenzí a/nebo synkopou. Frekvence je odvozena od hlášení bradykardie a příbuzných příhod ve všech klinických studiích s kvetiapinem.

(33) Na podkladě jedné retrospektivní nerandomizované epidemiologické studie.

Při podávání neuroleptik byly hlášeny případy prodloužení intervalu QT, komorových arytmií, náhlého nevysvětlitelného úmrtí, srdeční zástavy a torsade de pointes a jsou považovány za skupinový efekt (viz bod 4.4).

#### 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 ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10000$ ).

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

(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 žen 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 podrážděnost může být spojena s jinými klinickými důsledky u dětí a dospívajících ve srovnání s dospělými.

(4) Viz bod 5.1.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

Hlášené příznaky předávkování odpovídají vystupňovanému známému farmakologickému účinku léčivé látky, tj. ospalost a útlum, tachykardie, hypotenze a anticholinergní účinky.

Předávkování může vyvolat prodloužení intervalu QT, křeče, status epilepticus, rhabdomyolýzu, respirační depresi, retenci moči, zmatenost, delirium a/nebo agitovanost, 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 pravidelné sledování a podpora kardiovaskulárního systému.

Podle literárních zdrojů mohou být agitovaní pacienti v deliriu a s jasným cholinergním syndromem léčeni fyzostigminem, 1 až 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, jakékoliv srdeční blokády nebo rozšíření komplexu QRS.

Přestože nebyla zkoumána prevence absorpce při předávkování, lze při značném předávkování indikovat výplach žaludku, pokud možno do jedné hodiny po předávkování a lze uvažovat i o 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 blokádě alfa receptorů kvetiapiinem.

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptika, antipsychotika, diazepiny, oxazepiny, thiazepiny a oxepiny

ATC kód: N05AH04

#### Mechanismus účinku

Kvetiapiin je atypické antipsychotikum. Kvetiapiin a norkvetiapiin, aktivní metabolit kvetiapiinu v lidské plazmě, interagují s celou řadou receptorů pro neurotransmitery. Kvetiapiin a norkvetiapiin antagonizují serotoninové (5HT<sub>2</sub>) a dopaminové D<sub>1</sub> a D<sub>2</sub> receptory. Na podkladě interakce s těmito receptory v mozku jsou vysvětlovány klinické antipsychotické vlastnosti přípravku Ketilept. Slabé extrapyramidové nežádoucí účinky (EPS) ve srovnání s typickými antipsychotiky jsou připisovány kombinaci receptorového antagonismu s vyšší selektivitou pro 5HT<sub>2</sub> oproti D<sub>2</sub>. Kvetiapiin a norkvetiapiin nemají významnou afinitu k benzodiazepinovým receptorům, ale mají vysokou afinitu k histaminovým a adrenergním alfa-1 receptorům. Kvetiapiin má také nízkou nebo žádnou afinitu k muskarinovým receptorům, zatímco norkvetiapiin má střední afinitu k adrenergním alfa-2 receptorům a střední až vysokou afinitu k několika muskarinovým receptorům, což může vysvětlovat anti-cholinergní (muskarinové) účinky. Inhibice NET (norepinephrine transporter - NET) norkvetiapiinem a částečný agonismus na 5HT<sub>1A</sub> receptoru může přispívat k terapeutické účinnosti kvetiapiinu jako antidepresiva.

#### Farmakodynamické účinky

Kvetiapiin prokázal účinek ve zkouškách, které se používají k testování antipsychotického účinku, jako je podmíněná vyhubavá odpověď. Kvetiapiin potlačuje též účinky dopaminových agonistů, což bylo prokázáno jak na základě behaviorálních hodnocení, tak elektrofyziologických měření. Kvetiapiin zvyšuje koncentraci metabolitů dopaminu, což je neurochemický ukazatel blokády D<sub>2</sub> receptorů.

V předklinických testech zaměřených na predikci EPS měl kvetiapiin profil atypického antipsychotika, který se liší od profilu typických antipsychotik. Po dlouhodobém podávání kvetiapiinu nevzniká supersenzitivita dopaminových D<sub>2</sub> receptorů. Při užití dávek dostatečně blokujících D<sub>2</sub> receptory dochází jen k málo vyjádřené katalepsii. Kvetiapiin má při dlouhodobém podávání selektivní účinek na limbický systém tím, že vyvolává depolarizační blokádu mesolimbických, ale nikoliv nigrostriálních dopaminových neuronů. Po akutním a chronickém podávání opicím rodu *Cebus* po předchozí senzibilizaci haloperidolem nebo bez senzibilizace vykazuje kvetiapiin minimální pohotovost k dystonickým reakcím (viz bod 4.8).



## Klinická účinnost

### *Schizofrenie*

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

### *Bipolární porucha*

Ve čtyřech placebem kontrolovaných klinických studiích byl kvetiapin podáván k léčbě středně těžké až těžké manické epizody v dávkách až 800 mg/den. Ve dvou z těchto studií byl kvetiapin podáván v monoterapii a ve dvou v kombinaci s lithiem nebo divalproexem. Nebyly nalezeny rozdíly v incidenci EPS nebo nutnosti současně podávat anticholinergika mezi skupinami léčenými kvetiapinem a skupinami užívajícími placebo.

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

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

Ve 4 klinických studiích o délce 8 týdnů, které zahrnovaly pacienty se středně těžkou až těžkou depresivní epizodou (bipolární porucha I a II) byl kvetiapin s okamžitým uvolňováním v dávkách 300 a 600 mg/den významně účinnější než placebo v parametrech: průměrné zlepšení skóre MADRS a 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 na depresivní symptomy, nikoliv však na manické symptomy.

Ve dvou klinických studiích zaměřených na prevenci rekurence byl hodnocen kvetiapin v kombinaci se stabilizátory nálady u pacientů s manickou, depresivní nebo smíšenou epizodou. Kombinace s kvetiapinem byla superiorní k monoterapii stabilizátory nálady v prodloužení času do rekurence jakékoliv epizody (manické, smíšené nebo depresivní). Kvetiapin byl podáván dvakrát denně v dávce 400 mg až 800 mg za den v kombinaci s lithiem nebo valproátem.

V 6týdenní randomizované studii lithia a kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním v porovnání s placebem a kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním u dospělých pacientů s akutní mánií byl rozdíl střední hodnoty zlepšení YMRS mezi skupinou s přidaným lithiem a skupinou s přidaným placebem 2,8 bodu a rozdíl v % respondérů (odpověď definována jako 50% zlepšení v porovnání s výchozími hodnotami YMRS) činil 11 % (79 % ve skupině s přidaným lithiem oproti 68 % ve skupině s přidaným placebem).

V jedné dlouhodobé studii (až 2 roky léčby) hodnotící prevenci rekurence u pacientů s manickou, depresivní nebo smíšenou epizodou byl kvetiapin superiorní k placebu v prodloužení doby do objevení

se jakékoliv epizody (manické, smíšené nebo depresivní) u pacientů s bipolární poruchou typu I. Počet pacientů s výskytem epizody byl ve skupině s kvetiapinem 91 (22,5 %), ve skupině s placebem 208 (51,5 %) a ve skupině s lithiem 95 (26,1 %). Nezdá se, že by převod na lithium ve srovnání s pokračující léčbou kvetiapinem u pacientů, kteří reagovali na kvetiapin byl spojen s delší dobou do rekurence příhod nálady.

Klinické studie prokázaly, že kvetiapin je účinný při léčbě schizofrenie a mánie při dávkování dvakrát denně, přestože kvetiapin má eliminační poločas asi 7 hodin. Tento fakt podpořily i výsledky studie využívající pozitronovou emisní tomografii (PET), která prokázala, že kvetiapin inhibuje receptory 5HT<sub>2</sub> a D<sub>2</sub> až 12 hodin. Bezpečnost a účinnost dávek vyšších než 800 mg/denně nebyly hodnoceny.

### Klinická bezpečnost

V krátkodobých, placebem kontrolovaných, klinických studiích u schizofrenie a bipolární mánie byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů podobný jako u placeba (schizofrenie: 7,8 % u kvetiapinu a 8,0 % u placeba; bipolární mánie: 11,2 % u kvetiapinu a 11,4 % u placeba). Vyšší výskyt extrapyramidových symptomů byl pozorován u kvetiapinem léčených pacientů oproti pacientům léčeným placebem v krátkodobých, placebem kontrolovaných, klinických studiích u depresivních poruch a bipolární deprese. V krátkodobých, placebem kontrolovaných studiích bipolární deprese byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 8,9 % u kvetiapinu a 3,8 % u placeba. 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. akatizie, extrapyramidová porucha, třes, dyskineze, dystonie, neklid, mimovolní svalové kontrakce, psychomotorická hyperaktivita a svalová ztuhlost) 4 % v žádné léčebné skupině.

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

Dlouhodobější klinické studie k prevenci relapsu (v rozmezí od 4 do 36 týdnů) zahrnovaly otevřenou fázi studie, v průběhu které byl pacientům podáván kvetiapin, následovanou randomizovanou fází, v průběhu které byli pacienti randomizováni do větve s kvetiapinem nebo placebem. U pacientů, kteří byli randomizováni do větve s kvetiapinem, byl průměrný nárůst tělesné hmotnosti v průběhu otevřené fáze 2,56 kg, resp. 3,22 kg, 48 týden randomizované fáze ve srovnání s tělesnou hmotností v otevřené fázi. U pacientů, kteří byli randomizováni do větve s placebem, byl průměrný nárůst tělesné hmotnosti v průběhu otevřené fáze 2,39 kg resp. 0,89 kg 48. týden randomizované fáze ve srovnání s tělesnou

hmotností v otevřené fázi.

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

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

Léčba kvetiapinem je spojena se snížením hladin hormonů štítné žlázy závislým na podávané dávce. Výskyt posunu TSH byl u kvetiapinu 3,2 % a u placeba 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 hypothyroidismu.

Snížení hladin celkového a volného  $T_4$  bylo maximální v průběhu prvních 6 týdnů léčby kvetiapinem, bez dalšího snižování v průběhu dlouhodobé léčby. Přibližně ve 2/3 všech případů vedlo přerušení léčby kvetiapinem ke zrušení vlivu na celkový a volný  $T_4$  bez ohledu na délku léčby.

#### *Katarakta/zákal oční čočky*

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

### **Pediatrická populace**

#### Klinická účinnost

Účinnost a bezpečnost kvetiapinu byla studována v 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 šestitýdenní placebem kontrolovaná studie u pacientů se schizofrenií (n=222, věk 13 až 17 let). Z obou studií byli vyřazeni pacienti, kteří neodpovídali na kvetiapin. Léčba kvetiapinem byla zahájena dávkou 50 mg/den, druhý den zvýšena na 100 mg/den a dále byla dávka titrována na cílovou dávku (mánie 400–600 mg/den; schizofrenie 400–800 mg/den) vzestupně po 100 mg/den a podávána ve dvou nebo třech rozdělených denních dávkách.

Ve studii s mánií byl rozdíl průměrné změny zjištěný metodou nejmenších čtverců od bazální hodnoty v celkovém skóre YMRS (aktivní léčba minus placebo) -5,21 pro kvetiapin 400 mg/den a -6,56 pro kvetiapin 600 mg/den. Podíl pacientů odpovídajících na léčbu (zlepšení YMRS  $\geq 50$  %) byl 64 % pro kvetiapin 400 mg/den, 58 % pro 600 mg/den a 37 % pro placebo.

Ve studii se schizofrenií byl rozdíl průměrné změny zjištěný metodou nejmenších čtverců od bazální hodnoty v celkovém skóre PANSS (aktivní léčba minus placebo) -8,16 pro kvetiapin 400 mg/den a -9,29 pro kvetiapin 800 mg/den. Ani režim s nízkou dávkou (400 mg/den), ani s vysokou dávkou kvetiapinu (800 mg/den) nebyl superiority k placebu s ohledem na podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi definované jako pokles o  $\geq 30$  % oproti bazální hodnotě v celkovém skóre PANSS. Vyšší dávky měly za následek číselně nižší podíl odpovídajících na léčbu jak u mánie, tak u schizofrenie.

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

Nejsou k dispozici data o přetrvávání účinku či o prevenci rekurence v této věkové kategorii.

### Klinická bezpečnost

V krátkodobých pediatrických klinických studiích s kvetiapiinem popsanych výše byla frekvence EPS 12,9 % pro kvetiapin a 5,3 % pro placebo ve studii u schizofrenie, 3,6 % pro kvetiapin a 1,1 % pro placebo ve studii u bipolární mánie a 1,1 % pro kvetiapin a 0 % pro placebo ve studii s bipolární depresí. Frekvence zvýšení tělesné hmotnosti o  $\geq 7$  % ve srovnání s výchozí tělesnou hmotností byla 17 % u aktivní léčby oproti 2,5 % ve skupině s placebem ve studiích se schizofrenií a bipolární mánií a 13,7 % u aktivní léčby oproti 6,8 % u placebo ve studii s bipolární depresí. Výskyt sebevražedných příhod pro aktivní oproti placebové větvi byl 1,4 % oproti 1,3 % ve studii se schizofrenií, 1,0 % oproti 0 % ve studii s bipolární mánií a 1,1 % oproti 0 % ve studii s bipolární depresí. Během následné prodloužené sledovací fáze u studie s bipolární depresí se vyskytly dva případy sebevražedných příhod u dvou pacientů, z toho jeden v té době užíval kvetiapin.

### Dlouhodobá bezpečnost

26týdenní otevřené fáze akutních studií (n=380 pacientů) s kvetiapiinem dávkovaným flexibilně v rozmezí 400 až 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 byly hlášeny 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 kvetiapiinem po dobu alespoň 26 týdnů splnilo toto kritérium.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Kvetiapin se po perorálním podání rychle vstřebává a intenzivně se metabolizuje. Biologická dostupnost kvetiapiinu není významně ovlivněna podáním spolu s jídlem. Maximální molární koncentrace aktivního metabolitu norkvetiapinu v ustáleném stavu dosahují 35 % koncentrací kvetiapiinu. Farmakokinetika kvetiapiinu a norkvetiapinu je lineární v celém schváleném dávkovém intervalu.

### Distribuce

Kvetiapin se z asi 83 % váže na plazmatické bílkoviny.

### Biotransformace

Kvetiapin je intenzivně metabolizován v játrech, po podání radioaktivně značeného kvetiapiinu bylo v moči nebo stolici nalezeno méně než 5 % látky v nezměněné formě. *In vitro* bylo zjištěno, že CYP3A4 je primární enzym, který je odpovědný za metabolismus kvetiapiinu zprostředkovaný cytochromem P450. Norkvetiapin je primárně tvořen a eliminován prostřednictvím CYP3A4.

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

Kvetiapin a několik jeho metabolitů (včetně norkvetiapinu) jsou slabými inhibitory lidského cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4 *in vitro*, ale pouze v koncentracích 5 až 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 léčivých látek vedlo ke klinicky významné lékové inhibici metabolismu jiné léčivé látky 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 kvetiapiinu zjištěno zvýšení aktivity cytochromu P450.

### Eliminace

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

### Zvláštní skupiny populace

### *Pohlaví*

Farmakokinetika kvetiapinu je stejná u mužů i u žen.

### *Starší osoby*

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

### *Porucha funkce ledvin*

U osob s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 lidí s poruchou funkce jater. U těchto pacientů je nutné snížit dávku (viz bod 4.2).

### *Pediatrická populace*

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

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V sérii studií genotoxicity 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  $T_3$  v plazmě, snížená koncentrace hemoglobinu a snížení počtu bílých a červených krvinek. U psů byla pozorována změna opacity oční čočky a katarakta (katarakta/opacita oční čočky viz bod 5.1).

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### *Ketilept 25 mg potahované tablety*

Jádro tablety:

magnesium-stearát,

koloidní bezvodý oxid křemičitý,

povidon 360,  
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A),  
monohydrát laktosy,  
mikrokrytalická celuloza

Potahová vrstva:

Potahová soustava Opadry II 33G28523 bílá (triacetin (E1518), makrogol 3350, monohydrát laktosy, oxid titaničitý (E171), hypromelosa 2910 (E464)).

*Ketilept 100 mg potahované tablety*

Jádro tablety:

magnesium-stearát,  
koloidní bezvodý oxid křemičitý,  
povidon 360,  
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A),  
monohydrát laktosy,  
mikrokrytalická celuloza

Potahová vrstva:

Potahová soustava Opadry II 33G28523 bílá (triacetin (E1518), makrogol 3350, monohydrát laktosy, oxid titaničitý (E171), hypromelosa 2910 (E464)).

*Ketilept 200 mg potahované tablety*

Jádro tablety:

magnesium-stearát,  
koloidní bezvodý oxid křemičitý,  
povidon 360,  
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A),  
monohydrát laktosy,  
mikrokrytalická celuloza.

Potahová vrstva:

Potahová soustava Opadry II 33G28523 bílá (triacetin (E1518), makrogol 3350, monohydrát laktosy, oxid titaničitý (E171), hypromelosa 2910 (E464)).

Potahová soustava Opadry II 33G24283 růžová (žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), triacetin (E1518), makrogol 3350, monohydrát laktosy, oxid titaničitý (E171), hypromelosa 2910 (E464)).

*Ketilept 300 mg potahované tablety*

Jádro tablety:

magnesium-stearát,  
koloidní bezvodý oxid křemičitý,  
povidon 360,  
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A),  
monohydrát laktosy,  
mikrokrytalická celuloza

Potahová vrstva:

Potahová soustava Opadry II 33G28523 bílá (triacetin (E1518), makrogol 3350, monohydrát laktosy, oxid titaničitý (E171), hypromelosa 2910 (E464))

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Ketilept 25 mg potahované tablety: 30, 50, 60, 70, 80, 90 nebo 100 potahovaných tablet v bezbarvém, průhledném PVC/PVDC/Al blistru.

Ketilept 100 mg potahované tablety: 30, 50, 60, 70, 80, 90 nebo 100 potahovaných tablet v bezbarvém, průhledném PVC/PVDC/Al blistru.

Ketilept 200 mg potahované tablety: 30, 50, 60, 70, 80, 90 nebo 100 potahovaných tablet v bezbarvém, průhledném PVC/PVDC/Al blistru.

Ketilept 300 mg potahované tablety: 30, 50, 60, 70, 80, 90 nebo 100 potahovaných tablet v bezbarvém, průhledném PVC/PVDC/Al blistru.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Pouze na lékařský předpis, po ověření diagnózy specialistou nebo v nemocnici a pod trvalým dohledem specialisty.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Egis Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38  
Maďarsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Ketilept 25 mg potahované tablety: 68/251/07-C

Ketilept 100 mg potahované tablety: 68/252/07-C

Ketilept 200 mg potahované tablety: 68/254/07-C

Ketilept 300 mg potahované tablety: 68/255/07-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 30. května 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 18. dubna 2011

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

17. 6. 2024