

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ketilept Prolong 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Ketilept Prolong 300 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Ketilept Prolong 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ketilept Prolong 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje quetiapinum 200 mg (jako quetiapini fumaras).
Pomocná látka se známým účinkem:
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 56 mg laktosy.

Ketilept Prolong 300 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje quetiapinum 300 mg (jako quetiapini fumaras).
Pomocná látka se známým účinkem:
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 85 mg laktosy.

Ketilept Prolong 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje quetiapinum 400 mg (jako quetiapini fumaras).
Pomocná látka se známým účinkem:
Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 113 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

Ketilept Prolong 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: bílé až téměř bílé, podlouhlé bikonvexní tablety, o délce 15,2 mm, šířce 7,7 mm a tloušťce 4,8 mm, s vyraženým číslem "200" na jedné straně.

Ketilept Prolong 300 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: bílé až téměř bílé, podlouhlé bikonvexní tablety, o délce 18,2 mm, šířce 8,2 mm a tloušťce 5,4 mm, s vyraženým číslem "300" na jedné straně.

Ketilept Prolong 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: bílé až téměř bílé, oválné bikonvexní tablety, o délce 20,7 mm, šířce 10,2 mm a tloušťce 6,3 mm, s vyraženým číslem "400" na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ketilept Prolong je indikován:

- k léčbě schizofrenie
- k léčbě bipolární poruchy zahrnující:
 - středně těžké až těžké manické epizody u bipolární poruchy;
 - depresivní epizody u bipolární poruchy;
 - prevenci rekurence manické nebo depresivní epizody u pacientů s bipolární poruchou, kteří

dříve reagovali na léčbu kvetiapiinem.

- jako přídatná léčba k léčbě depresivních epizod u pacientů s depresivní poruchou (Major Depressive Disorder, MDD), u kterých byla suboptimální odpověď na podávání antidepresiv v monoterapii (viz bod 5.1) Před zahájením léčby musí lékař zvážit bezpečnostní profil kvetiapiinu s prodlouženým uvolňováním (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pro každou indikaci existuje jiné dávkování. Je tedy třeba zajistit, aby pacient obdržel jasnou informaci o vhodném dávkování pro své onemocnění.

Dospělí:

K léčbě schizofrenie a středně těžkých až těžkých manických epizod u bipolární poruchy

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

K léčbě depresivních epizod u bipolární poruchy

Ketilept Prolong 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 pozorován další přínos ve skupině s 600 mg ve srovnání se skupinou s 300 mg (viz bod 5.1). Jednotliví pacienti mohou mít prospěch z dávky 600 mg. Dávky vyšší než 300 mg mají být zahajovány lékařem, který má zkušenosti s léčbou bipolární poruchy. V případě pochybností o snášenlivosti u jednotlivých pacientů bylo v klinických studiích prokázáno, že lze uvažovat o snížení dávky až na minimální dávku 200 mg.

Vzhledem k tomu, že s použitím přípravku Ketilept Prolong není možné dosáhnout dávky 50 mg nebo 100 mg, je nutné pro toto dávkování použít jiný léčivý přípravek obsahující kvetiapin.

Prevence rekurence u bipolární poruchy

Při prevenci rekurence manické, smíšené nebo depresivní epizody u bipolární poruchy pacienti, kteří odpovídali na léčbu přípravkem Ketilept Prolong při akutní léčbě bipolární poruchy, mají pokračovat v léčbě se stejnou dávkou podávanou na noc. Dávka může být upravena podle klinické odpovědi a snášenlivosti u jednotlivých pacientů v dávkovém rozmezí 300 mg až 800 mg denně. Je důležité, aby se při udržovací léčbě užívala nejnižší účinná dávka.

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

Ketilept Prolong se podává na noc. Na počátku léčby se podává dávka 50 mg první a druhý den a 150 mg třetí a čtvrtý den. Antidepresivní účinek byl v průběhu krátkodobého podávání jako přídatná léčba v rámci klinického hodnocení (s přípravky obsahujícími amitriptylin, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin a venlafaxin – viz bod 5.1) pozorován při dávkách 150 a 300 mg/den a při dávce 50 mg/den v monoterapii.

Při vyšších dávkách je zvýšené riziko nežádoucích účinků. Lékař má zajistit, že je k léčbě používána nejnižší účinná dávka, počínaje dávkou 50 mg/den. Zvýšení dávky ze 150 mg na 300 mg/den musí být založeno na individuálním hodnocení stavu pacienta.

Vzhledem k tomu, že s použitím přípravku Ketilept Prolong není možné dosáhnout dávky 50 mg, 100 mg nebo 150 mg, je nutné pro toto dávkování použít jiný léčivý přípravek obsahující kvetiapin.

Převod z léčby kvetiapiinem s okamžitým uvolňováním

K dosažení vhodnějšího dávkovacího režimu u pacientů, kteří jsou v současné době léčeni kvetiapiinem s okamžitým uvolňováním v rozdělených dávkách, lze tyto pacienty převést na Ketilept Prolong v ekvivalentní denní dávce podávaný jednou denně.

Může být potřebné dávku individuálně titrovat.

Starší pacienti

Při podávání přípravku Ketilept Prolong starším pacientům, stejně jako u ostatních antipsychotik a antidepresiv, je třeba zvýšené opatrnosti, zejména při úvodní titraci dávky. Dávku může být třeba zvyšovat pomaleji a denní terapeutická dávka může být nižší než u mladších pacientů. Průměrná plazmatická clearance kvetiapinu je u starších pacientů o 30 až 50 % nižší než u mladších pacientů. Úvodní dávka u starších pacientů má být 50 mg/den. Dávku lze zvyšovat o 50 mg/den až do dosažení účinné dávky v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti jednotlivých pacientů.

U starších pacientů s depresivní poruchou (MDD) je třeba zahájit dávkování na 50 mg/den po dobu prvních 3 dnů, 4. den zvýšit dávku na 100 mg/den a 8. den na 150 mg/den. Je třeba použít nejnižší účinnou dávku a léčbu zahájit dávkou 50 mg/den. Pokud je třeba na základě individuálního hodnocení pacienta dávku zvýšit na 300 mg/den, lze tak učinit nejdříve 22. den léčby.

Vzhledem k tomu, že s použitím přípravku Ketilept Prolong není možné dosáhnout dávky 50 mg, 100 mg nebo 150 mg, je nutné pro toto dávkování použít jiný léčivý přípravek obsahující kvetiapin.

Účinnost a bezpečnost nebyla hodnocena u pacientů nad 65 let s depresivními epizodami v rámci bipolární poruchy.

Pediatriká populace

Nedoporučuje se podávat Ketilept Prolong 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 upravovat dávku.

Porucha funkce jater

Kvetiapin se extenzivně metabolizuje v játrech. Proto je třeba používat Ketilept Prolong opatrně u pacientů se známou poruchou funkce jater, zejména během úvodní titrace dávky. Pacienti s poruchou funkce jater mají začínat na dávce 50 mg/den. Dávku je možné v závislosti na klinické odpovědi a individuální snášenlivosti pacienta zvyšovat o 50 mg/den, až je dosaženo účinné dávky.

Vzhledem k tomu, že s použitím přípravku Ketilept Prolong není možné dosáhnout dávky 50 mg, 100 mg nebo 150 mg, je nutné pro toto dávkování použít jiný léčivý přípravek obsahující kvetiapin.

Způsob podání

Perorální podání.

Ketilept Prolong se podává jednou denně, mimo jídlo. Tablety se polykají celé, nesmí se dělit, kousat nebo drtit.

4.3 Kontraindikace

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

Kontraindikováno je také současné podávání inhibitorů cytochromu P4503A4, jako jsou inhibitory HIV proteázy, azolová antimykotika, erythromycin, klarithromycin a nefazodon (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

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

Pediatriká populace

Nedoporučuje se podávat kvetiapin dětem a dospívajícím do 18 let, neboť chybí údaje podporující

použití v této věkové skupině. Klinické studie s kvetiapinem prokázaly, že vedle známého bezpečnostního profilu, 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 mánii a bipolární depresí v placebem kontrolovaných klinických studiích bylo spojeno s vyšším výskytem extrapyramidových symptomů (EPS) ve srovnání s placebem (viz bod 4.8).

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení:

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

Kromě toho má lékař zvážit možné riziko sebevražedného chování po náhlém vysazení terapie kvetiapinem vzhledem ke známým rizikovým faktorům nemoci samotné.

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

Při léčbě pacientů s dalšími psychiatrickými onemocněními se proto musí dodržovat stejná opatření jako při léčbě pacientů s depresivními epizodami.

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo sebevražedných pokusů a musí být během léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných na dospělých, trpících psychiatrickými poruchami, prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy.

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

V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s depresivní epizodou v rámci bipolární poruchy léčených kvetiapinem bylo u mladých dospělých pacientů (mladších než 25 let) pozorováno zvýšené riziko příhod spojených se sebevraždou ve srovnání s placebem (3,0 % oproti 0 %). V klinických studiích u pacientů s MDD byl výskyt sebevražedného chování pozorovaný u mladých dospělých pacientů (mladších než 25 let) 2,1 % (3/144) pro kvetiapin a 1,3 % (1/75) pro placebo. Retrospektivní populační studie léčby kvetiapinem u pacientů s depresivní poruchou prokázala zvýšené riziko sebepoškození a sebevraždy u pacientů ve věku 25 až 64 let bez anamnézy sebepoškození během užívání kvetiapinu s jinými antidepresivy.

Metabolické riziko:

Vzhledem k pozorovaným rizikům zhoršování metabolického profilu zahrnujícím změny tělesné hmotnosti, glykemie (viz hyperglykemie) a lipidů pozorovaným v klinických studiích, je třeba vyšetřit metabolické parametry pacienta 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, kterým byl podáván kvetiapin, byl výskyt EPS vyšší ve srovnání s placebem (viz body 4.8 a 5.1).

Užívání 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 zvážit snížení dávky kvetiapinu nebo přerušeni léčby. Příznaky tardivní dyskineze se mohou zhoršit nebo dokonce objevit až po přerušeni léčby (viz bod 4.8).

Somnolence a závrať:

Léčba kvetiapinem byla spojena se somnolencí a podobnými příznaky, jako je sedace (viz bod 4.8). V klinických studiích u pacientů s bipolární depresí a depresivní poruchou byly tyto příznaky pozorovány první 3 dny léčby a byly většinou mírné až střední intenzity. Pacienti s významnými projevy somnolence vyžadují častější kontakt alespoň po dobu 2 týdnů od nástupu somnolence, nebo až do zlepšení projevů a lze uvažovat i o ukončení léčby.

Ortostatická hypotenze:

Léčba kvetiapinem je spojena s ortostatickou hypotenzí a s tím souvisejícími závratěmi (viz bod 4.8). Podobně jako somnolence se tyto příznaky obvykle objevují při úvodní titraci dávky. Mohou zvýšit frekvenci náhodného poranění (pádu), zvláště u starších pacientů. 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 spánkovou apnoe v anamnéze nebo trpí zvýšeným rizikem spánkové apnoe, jako jsou obézní pacienti/pacienti s nadváhou nebo muži.

Záchvaty:

V kontrolovaných klinických studiích nebyl zjištěn rozdíl v incidenci záchvatů mezi pacienty léčenými kvetiapinem a placebem. Nejsou dostupné údaje o výskytu záchvatů u pacientů s anamnézou záchvatů. 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 těchto případech je třeba léčbu kvetiapinem přerušit a zahájit odpovídající léčbu.

Serotoninový syndrom

Současné podávání přípravku Ketilept Prolong a dalších serotonergních látek, jako jsou inhibitory MAO, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání

serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo tricyklická antidepresiva, může vést k serotoninovému syndromu, což je potenciálně život ohrožující stav (viz bod 4.5).

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

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

Těžká neutropenie a agranulocytóza:

V klinických studiích s kvetiapiinem byl hlášen výskyt těžké neutropenie (počet neutrofilů $<0,5 \times 10^9/l$). Většina případů těžké neutropenie se objevila v průběhu několika prvních měsíců léčby kvetiapiinem. Souvislost s dávkou nebyla potvrzena. V průběhu období po uvedení přípravku na trh 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 kvetiapiinem je třeba přerušit u pacientů s počtem neutrofilů $1,0 \times 10^9/l$. U těchto 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 má být léčena podle klinických projevů.

Pacienti mají být poučeni, aby kdykoliv v průběhu léčby kvetiapiinem okamžitě 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:

Norkvetiapiin, aktivní metabolit kvetiapiinu, má střední až silnou afinitu k několika podtypům muskarinových receptorů. To přispívá k nežádoucím účinkům anticholinergního typu, je-li kvetiapiin užíván v doporučených dávkách, je-li užíván současně s jinými anticholinergními léky a při předávkování. Kvetiapiin má být používán s opatrností u pacientů, kteří užívají léky s anticholinergními (muskarinovými) účinky. Kvetiapiin má být používán s opatrností u pacientů se současnou diagnózou nebo předchozí anamnézou retence moči, klinicky významné hypertrofie prostaty, střevní neprůchodností nebo podobných potíží, zvýšeného nitroočního tlaku nebo glaukomu s úzkým úhlem (viz body 4.5, 4.8, 5.1 a 4.9).

Interakce:

Viz též bod 4.5.

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

Tělesná hmotnost:

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

Hyperglykémie:

V průběhu léčby kvetiapiinem 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 kvetiapiinu, je třeba sledovat známky a příznaky hyperglykémie (např. polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost). Pacienty s diabetem mellitem 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 kvetiapiinem bylo pozorováno zvýšení hladin triacylglycerolů, LDL a celkového cholesterolu a snížení HDL cholesterolu (viz bod 4.8). Změny hladin lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Prodloužení QT intervalu:

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 kvetiapiinu pacientům s kardiovaskulárním onemocněním nebo rodinnou anamnézou prodloužení intervalu QT. Stejná opatrnost je potřebná při předepisování kvetiapiinu s léčivými, která prodlužují interval QT, nebo neuroleptiky, zvláště u starších pacientů, u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého intervalu QT, městnavým srdečním selháním, hypertrofií myokardu, hypokalemií a hypomagnesémií (viz bod 4.5).

Kardiomyopatie a myokarditida:

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

Závažné kožní nežádoucí účinky:

Velmi vzácně byly při léčbě kvetiapiinem 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 projevují 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 přípravku po dobu nejméně 1 až 2 týdnů (viz bod 4.8).

Starší pacienti s psychózou související s demencí:

Kvetiapiin není schválen k léčbě psychózy související s demencí.

V randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s demencí bylo pozorováno přibližně 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 pacienti s psychózou související s demencí mají zvýšené riziko úmrtí ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Ve dvou

desetitýdenních placebem kontrolovaných klinických studiích s kvetiapinem a se stejnou populací pacientů (n=710, průměrný věk: 83 let, rozmezí: 56 až 99 let) byla incidence mortality ve skupině léčené kvetiapinem 5,5 % proti 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/parkinsonismem:

Retrospektivní populační studie léčby kvetiapinem u pacientů s MDD ukázala zvýšené riziko úmrtí během užívání kvetiapinu u pacientů >65 let. Tato asociace nebyla přítomna, pokud byli pacienti s Parkinsonovou chorobou vyřazeni z analýzy. Pokud je kvetiapin předepisován starším pacientům s Parkinsonovou chorobou, je třeba postupovat opatrně.

Dysfagie:

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

Zácpa a intestinální obstrukce:

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

Žilní tromboembolismus (VTE):

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

Pankreatitida:

V klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy pankreatitidy. V případě hlášení po uvedení přípravku na trh, ačkoli ne všechny případy byly komplikovány rizikovými faktory, bylo mnoho pacientů, kteří měli rizikové faktory, které jsou spojovány s pankreatitidou, např. zvýšené hladiny triacylglycerolů (viz bod 4.4), žlučnickové kameny nebo konzumace alkoholu.

Další informace:

Existují pouze omezené údaje o současném použití kvetiapinu v kombinaci s divalproexem či lithiem v průběhu akutních středně těžkých až těžkých manických epizod, kombinační terapie však byla dobře tolerována (viz body 4.8 a 5.1). Údaje ukazují na aditivní účinek v 3. týdnu léčby.

Nesprávné použití a zneužití:

Byly hlášeny případy nesprávného použití a zneužití. Při předepisování kvetiapinu je zapotřebí opatrnosti u pacientů, kteří mají v anamnéze závislost na alkoholu nebo drogách.

Laktosa:

Ketilept Prolong obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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 primárně zodpovědný za metabolismus kvetiapinu. V interakční studii se zdravými dobrovolníky vedlo současné podávání kvetiapinu (dávka 25 mg) a ketokonazolu (inhibitor CYP 3A4) k 5 až 8násobnému zvýšení AUC kvetiapinu. 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 léčbou a v průběhu léčby karbamazepinem (známý induktor jaterních enzymů) vedlo současné podávání karbamazepinu 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 dostupnosti ještě větší. V důsledku této interakce může dojít ke snížení plazmatických koncentrací a snížení účinnosti léčby kvetiapinem. Současné podávání kvetiapinu a fenytoinu (další induktor mikrosomálních jaterních enzymů) vedlo k významnému zvýšení clearance kvetiapinu přibližně o 450 %. O zahájení léčby kvetiapinem u pacientů, kteří užívají induktory jaterních enzymů, lze uvažovat pouze tehdy, pokud je lékař přesvědčen, že prospěch z léčby kvetiapinem převáží nad riziky, která vyplývají z přerušování léčby induktory jaterních enzymů. Vysazování léčby induktory jaterních enzymů musí být vždy postupné, a pokud je třeba, je možné je nahradit léčivými bez indukčního potenciálu (např. natrium-valproát), (viz bod 4.4).

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

Farmakokinetika kvetiapinu nebyla významně ovlivněna při současném podávání s antipsychotiky risperidonem nebo haloperidolem. Současné podávání kvetiapinu a thioridazinu vedlo ke zvýšení clearance kvetiapinu o asi 70 %.

Farmakokinetika kvetiapinu se nemění při současném podávání cimetidinu.

Farmakokinetika lithia se nemění při současném podávání kvetiapinu.

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

Při současném podávání natrium-valproátu a kvetiapinu nedochází ke klinicky významné změně farmakokinetiky obou léčiv. Retrospektivní studie u dětí a dospívajících, kterým byl podáván valproát, kvetiapin nebo obě léčiva, odhalila, že se zvýšil výskyt leukopenie a neutropenie ve skupině s kombinovanou léčbou ve srovnání s léčbou v monoterapii.

Interakční studie s běžně používanými kardiovaskulárními přípravky nebyly provedeny.

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

U pacientů užívajících kvetiapin byly hlášeny falešně pozitivní výsledky vyšetření enzymovou imunoesejí pro methadon a tricyklická antidepressiva. 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. mezi 300 až 1000 výsledků těhotenství), zahrnující jednotlivá hlášení a některé observační studie neprokázalo zvýšené riziko malformací způsobených léčbou. Nicméně na základě všech dostupných údajů nelze učinit definitivní závěr. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Proto má být kvetiapin používán v těhotenství pouze v případech, že prospěch převažuje nad potenciálními riziky.

Třetí trimestr

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

Kojení

Existují velmi omezené publikované zprávy o vylučování kvetiapinu do mateřského mléka u člověka, ovšem stupeň exkrece kvetiapinu při terapeutických dávkách nebyl konzistentní. Vzhledem k nedostatku robustních údajů, musí být vždy učiněno rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu kvetiapinem s ohledem na prospěch kojení pro dítě a prospěch léčby pro ženu.

Fertilita

Vliv kvetiapinu na fertilitu u člověka nebyl hodnocen. U potkanů byly pozorovány účinky související se zvýšenými hladinami 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

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ($\geq 10\%$) při léčbě kvetiapinem jsou somnolence, závrať, bolest hlavy, sucho v ústech, symptomy z vysazení (přerušení), zvýšení hladin sérových triacylglycerolů, zvýšení hladin celkového cholesterolu (především LDL cholesterolu), snížení hladin 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 eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS).

Výskyt nežádoucích účinků spojených s léčbou kvetiapinem je uveden níže (tabulka 1) ve formátu doporučeném Radou pro mezinárodní organizaci lékařských věd (Council for International Organizations of Medical Sciences) (CIOMS III Working Group, 1995).

Tabulka 1 Nežádoucí účinky spojené s léčbou kvetiapinem

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je vyjádřena 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).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a	Snížená	Leukopenie ¹	Neutropenie	Agranulocyt		

<i>lymfatického systému</i>	hladina hemoglobinu ²²	²⁸ , snížený počet neutrofilů, zvýšený počet eozinofilů ²⁷	¹ , trombocytopenie, anémie, snížení počtu trombocytů ¹³	óza ²⁶		
<i>Poruchy imunitního systému</i>			Hypersensitivita (včetně alergických kožních reakcí)		Anafylaktická reakce ⁵	
<i>Endokrinní poruchy</i>		Hyperprolaktinémie ¹⁵ , snížení hladiny celkového T ₄ ²⁴ , snížení hladiny volného T ₄ ²⁴ , snížení hladiny celkového T ₃ ²⁴ , zvýšení hladiny TSH ²⁴	Snížení hladiny volného T ₃ ²⁴ , hypotyreóza ²¹		Nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Vzestup hladin sérových triacylglycerolů ^{10,30} , vzestup hladin celkového cholesterolu (především LDL cholesterolu) ^{11,30} , snížení hladin HDL cholesterolu ^{17,30} , zvýšení tělesné hmotnosti ^{8,30}	Zvýšená chuť k jídlu, zvýšení hladin glukosy v krvi na úroveň hyperglykemie ^{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 myšlenky a sebevražedné chování ²⁰		Somnambulismus a jiné podobné reakce, jako je mluvení ze spaní a poruchy příjmu potravy		

				spojené se spánkem		
<i>Poruchy nervového systému</i>	Závratě ^{4, 16} , somnolence ^{2, 16} , bolest hlavy, extrapyramidové symptomy ^{1, 21}	Dysartrie	Záchvaty ¹ , syndrom neklidných nohou, tardivní dyskineze ^{1, 5} , synkopa ^{4, 16} , stav zmatenosti			
<i>Poruchy oka</i>		Rozmazané vidění				
<i>Srdeční poruchy</i>		Tachykardie ⁴ , palpitate ²³	Prodloužení intervalu QT ^{1, 12, 18} , bradykardie ³			Kardiomyopatie, myokarditida
<i>Cévní poruchy</i>		Ortostatická hypotenze ^{4, 16}		Žilní tromboembolismus ¹		Cévní mozková příhoda ³³
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		Dyspnoe 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 hladin sérové alaninaminotransferázy (ALT) ³ , zvýšení hladin gama-glutamyltransferázy ³	Zvýšení hladin sérové aspartátaminotransferázy (AST) ³	Žloutenka ⁵ , hepatitida		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>					Angioedém ⁵ , Stevens-Johnsonův syndrom ⁵	Toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS),

						kožní vaskulitida
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>					Rhabdomyolýza	
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>			Retence moči			
<i>Stavy spojené s těhotenstvím, šestineděním a perinatálním obdobím</i>						Syndrom z vysazení léku u novorozenců ³¹
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>			Sexuální dysfunkce	Priapismus, galaktorea, zvětšení prsů, poruchy menstruace		
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Symptomy z vysazení (přerušení) ^{1,9}	Mírná astenie, periferní edém, podrážděnost, pyrexie		Neuroleptický maligní syndrom ¹ , hypotermie		
<i>Vyšetření</i>				Zvýšení hladin 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 kvetiapinu.

(3) U některých pacientů léčených kvetiapinem docházelo k asymptomatickému zvýšení sérových hladin aminotranferáz (ALT, AST) nebo GGT (změna z normálních hodnot na ≥ 3 násobek horní hranice normy naměřené kdykoliv). 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 údajů pro kvetiapin s okamžitým uvolňováním po uvedení na trh.

(6) Hladina glukosy v krvi nalačno ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) nebo ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ 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 > 7 % ve srovnání s výchozí tělesnou hmotností. Vyskytuje se zejména v prvních týdnech léčby u dospělých.

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

(10) Triacylglyceroly ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) u pacientů ≥ 18 let nebo ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) u pacientů < 18 let, naměřené alespoň jednou.

(11) Cholesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) u pacientů ≥ 18 let nebo ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) u

pacientů <18 let, naměřené alespoň jednou. Velmi často bylo pozorováno zvýšení hladin LDL cholesterolu na ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l). Průměrná změna u pacientů, u kterých nastalo toto zvýšení, byla 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).

(12) Viz text níže.

(13) Trombocyty $\leq 100 \times 10^9/l$ naměřené alespoň jednou.

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

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

(16) Může vest k pádům.

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

(18) Výskyt pacientů, u kterých nastal posun intervalu QTc z <450 ms na ≥ 450 ms s prodloužením ≥ 30 ms. V placebem kontrolovaných klinických studiích s kvetiapiinem je průměrná změna a výskyt pacientů s posunem na klinicky významnou úroveň podobná u kvetiapiinu a placebo.

(19) Posun z >132 mmol/l na ≤ 132 mmol/l naměřený alespoň jednou.

(20) Případy sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování byly hlášeny v průběhu léčby kvetiapiinem nebo krátce po přerušení léčby (viz body 4.4 a 5.1).

(21) Viz bod 5.1.

(22) Snížená hladina hemoglobinu ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) u mužů, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) u žen alespoň při jednom vyšetření bylo nalezeno u 11 % pacientů užívajících kvetiapiin ve všech klinických studiích včetně otevřené fáze. U těchto pacientů byla průměrná maximální hodnota snížení hemoglobinu naměřená kdykoliv -1,50 g/dl.

(23) Tato hlášení se často vyskytovala v souvislosti s hlášením tachykardie, závratě, ortostatické hypotenze a/nebo probíhajícího srdečního/respiračního onemocnění.

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

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

(26) Na základě posunu neutrofilů z počáteční hodnoty $\geq 1,5 \times 10^9/l$ na $<0,5 \times 10^9/l$ naměřené kdykoliv po výchozím stavu u pacientů s těžkou neutropenií ($<0,5 \times 10^9/l$) a infekcí v průběhu všech klinických studií s kvetiapiinem (viz bod 4.4).

(27) Na základě posunu z normálních hodnot na hodnoty potenciálně klinicky závažné naměřené kdykoliv po výchozím stavu ve všech klinických studiích. Posun u eozinofilů je definován jako $>1 \times 10^9$ buněk/l naměřených kdykoliv.

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

(29) Na základě hlášení nežádoucího účinku metabolický syndrom ze všech klinických studií s kvetiapiinem.

(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 v období počátku léčby a může být doprovázena hypotenzí a/nebo synkopou. Frekvence je odvozena od hlášení bradykardie a příbuzných příhod ve všech klinických studiích s kvetiapiinem.

(33) Na základě jedné retrospektivní nerandomizované epidemiologické studie

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

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 spojené s léčbou kvetiapiinem, které se vyskytují ve vyšší frekvenci než u dospělých, nebo které nebyly u dospělých pacientů identifikovány.

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 ($< 1/10000$).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté:	Časté
<i>Endokrinní poruchy</i>	Zvýšené 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): $> 20 \mu\text{g/l}$ ($> 869,56 \text{ pmol/l}$) u chlapců; $> 26 \mu\text{g/l}$ ($> 1130,428 \text{ pmol/l}$) u dívek naměřené kdykoliv. Méně než 1 % pacientů mělo vzestup hladiny prolaktinu $> 100 \mu\text{g/l}$.

² Na základě posunů nad klinicky významný práh (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 krátkodobých (3 až 6 týdnů) placebem kontrolovaných klinických studií u dětí a dospívajících.

³ Poznámka: Frekvence je konzistentní s frekvencí pozorovanou 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Příznaky

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

Předávkování může vyvolat prodloužení intervalu QT, záchvaty, 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 a zachování průchodnosti dýchacích cest, zabezpečení dostatečné ventilace a přísunu kyslíku, a dále

sledování a podpora kardiovaskulárního systému.

Podle zveřejněné literatury mohou být pacienti s deliriem a agitovaností a s jasným anticholinergním syndromem léčeni fysostigminem, 1–2 mg (za kontinuálního monitorování EKG). Nejde o standardně doporučenou léčbu vzhledem k potenciálně negativnímu vlivu fysostigminu na vedení převodního systému srdce. Fysostigmin lze použít, pokud nejsou přítomny odchylky EKG. Nepoužívejte fysostigmin v případě arytmie, jakékoliv srdeční blokády nebo rozšíření komplexu QRS.

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

Refrakterní hypotenzi v případech předávkování kvetiapiinem je třeba léčit vhodným způsobem, např. intravenózním podáním tekutin a/nebo sympatomimetik. Nejsou vhodné epinefrin 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 vyléčení.

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 kvetiapiinem v lékové formě s okamžitým uvolňováním.

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.

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 (5HT₂) a dopaminové D₁ a D₂ receptory v mozku. Na podkladě interakce s těmito receptory v mozku jsou vysvětlovány klinické antipsychotické vlastnosti kvetiapiinu. Slabé extrapyramidové nežádoucí účinky (EPS) ve srovnání s typickými antipsychotiky jsou připisovány kombinaci receptorového antagonismu s vyšší selektivitou pro 5HT₂ oproti D₂. Kvetiapiin a norkvetiapiin nemají významnou afinitu k benzodiazepinovým receptorům, ale mají vysokou afinitu k histaminovým a adrenergním alfa₁-receptorům a střední afinitu k adrenergním alfa₂-receptorům. Kvetiapiin má také nízkou nebo žádnou 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”) norkvetiapiinem a jeho parciálně agonistické působení na 5HT_{1A} receptor může přispět k terapeutické účinnosti kvetiapiinu s prodlouženým uvolňováním jako antidepresiva.

Farmakodynamické účinky:

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

V předklinických testech zaměřených na predikci EPS měl kvetiapin profil atypického antipsychotika, který se liší od profilu typických antipsychotik. Po dlouhodobém podávání kvetiapinu nevzniká supersenzitivita dopaminových D₂ receptorů. Při užití dávek dostatečně blokujících D₂ receptory dochází jen k málo vyjádřené katalepsií. Kvetiapin 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 kvetiapin minimální pohotovost k dystonickým reakcím. (Viz bod 4.8)

Klinická účinnost:

Schizofrenie

Účinnost kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním při léčbě schizofrenie byla prokázána v klinické studii kontrolované placebem, trvající 6 týdnů u pacientů, kteří splňovali kritéria DSM-IV pro schizofrenii, a dále v klinické “switch” studii kontrolované aktivní léčbou kvetiapinem s okamžitým uvolňováním oproti kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním u ambulantních pacientů se stabilizovanou schizofrenií.

Primárním cílovým parametrem v placebem kontrolované klinické studii byla změna celkového skóre ve škále PANSS mezi výchozí hodnotou a konečnou hodnotou. Kvetiapin s prodlouženým uvolňováním v dávkách 400 mg denně, 600 mg denně a 800 mg denně prokázal statisticky významné zlepšení psychotických symptomů ve srovnání s placebem. Účinek po dávkách 600 mg a 800 mg byl větší než po dávce 400 mg.

V 6týdenní “switch” studii kontrolované aktivní léčbou bylo primárním cílovým parametrem účinnosti zjistit podíl pacientů, kde nebylo dosaženo účinku, tj. pacientů, kteří přerušili léčbu v důsledku neúčinnosti léčby nebo jejichž celkové skóre ve škále PANSS se zvýšilo o 20 % a více od randomizace do kterékoliv další návštěvy. U pacientů stabilizovaných na 400 mg až 800 mg kvetiapinu s okamžitým uvolňováním denně byla účinnost zachována i po převedení na ekvivalentní denní dávku kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním podávanou jednou denně.

V dlouhodobé studii u pacientů se stabilní schizofrenií, kterým byla podávána udržovací dávka kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním po dobu 16 týdnů, byl kvetiapin s prodlouženým uvolňováním účinnější než placebo při hodnocení prevence relapsů. Odhadované riziko relapsu po šesti měsících léčby bylo 14,3 % ve skupině kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním a 68,2 % ve skupině placebo. Průměrná podávaná dávka byla 669 mg. S léčbou kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním po dobu až 9 měsíců (medián 7 měsíců) nebyla spojena žádná další bezpečnostní rizika. Zejména se jedná o nežádoucí účinky související s EPS a nárůst tělesné hmotnosti, které neměly rostoucí tendenci s prodloužením léčby kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním.

Bipolární porucha

Kvetiapin v monoterapii vykázal vyšší účinnost než placebo ve snížení manických symptomů ve 3. a 12. týdnu ve dvou klinických studiích (monoterapie) při léčbě středně závažných až závažných manických epizod. Účinnost kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním byla dále demonstrována ve srovnání s placebem v další 3týdenní studii. Kvetiapin s prodlouženým uvolňováním byl podáván v dávkovém rozmezí 400 až 800 mg/den a průměrná dávka byla přibližně 600 mg/den. Údaje o podávání kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s divalproexem nebo lithiem u akutních středně závažných až závažných manických epizod 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 depresivními epizodami u bipolární poruchy I nebo II prokázal kvetiapin s prodlouženým uvolňováním v dávce 300 mg/den vyšší účinnost než placebo ve snížení celkového skóre podle MADRS.

Ve 4 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, 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 recurence a hodnotících kvetiapin v kombinaci se stabilizátory nálady u pacientů s manickou, depresivní nebo smíšenou epizodou byla kombinace s kvetiapinem superiorní k monoterapii stabilizátory nálady v prodloužení času do recurence jakékoliv epizody (manické, smíšené nebo depresivní). Kvetiapin byl podáván dvakrát denně v celkové dávce 400 mg až 800 mg v kombinaci s lithiem nebo valproátem.

V 6týdenní randomizované studii lithia a kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním oproti placebo a kvetiapinu 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 % respondentů (definovaných jako 50% zlepšení oproti výchozímu stavu u YMRS) 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 u pacientů s manickou, depresivní nebo smíšenou epizodou byl kvetiapin superiorní k 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 %). 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 recurence příhod nálady.

Depresivní epizody v rámci depresivní poruchy (MDD)

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

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost u pacientů s depresivní poruchou (MDD) nebyla v uspořádání přídatné 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 přídatná léčba:

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

V klinické studii zaměřené na prevenci relapsu v monoterapii 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 kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním v rozmezí 50 mg až 300 mg denně u starších pacientů (66 až 89 let) bez demence vykázal vyšší účinnost než placebo ve snižování depresivních symptomů podle celkového zlepšení skóre ve škále MADRS (průměrná změna LS oproti placebo -7,54). V této studii dostávali pacienti randomizovaní do skupiny s kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním 50 mg/den 1. až 3. den, dávka mohla být zvýšena na 100 mg/den 4. den, 150 mg/den 8. den a až na 300 mg/den v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti. Průměrná dávka kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním byla 160 mg/den. Snášenlivost kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním jednou denně, až na výskyt extrapyramidových symptomů (viz bod 4.8 a “Klinická bezpečnost” níže), u starších pacientů byla srovnatelná se snášenlivostí pozorovanou u dospělých (18 až 65 let). Podíl pacientů starších než 75 let byl 19 %.

Klinická bezpečnost

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

V krátkodobých, placebem kontrolovaných, klinických studiích u bipolární deprese byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 8,9 % pro kvetiapin ve srovnání s 3,8 % pro placebo.

V krátkodobých, placebem kontrolovaných, klinických studiích v monoterapii u depresivní poruchy 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 účinků (tj. akatizie, extrapyramidová porucha, třes, dyskineze, dystonie, neklid, mimovolní svalové kontrakce, psychomotorická hyperaktivita a svalová ztuhlost) 4 % v kterékoliv léčebné skupině.

V krátkodobých, placebem kontrolovaných, klinických studiích s fixními dávkami (50 mg/den až 800 mg/den), (délka trvání od 3 do 8 týdnů) byl průměrný nárůst tělesné hmotnosti u pacientů léčených kvetiapinem v rozmezí od 0,8 kg u denní dávky 50 mg, až 1,4 kg u denní dávky 600 mg (s menším nárůstem tělesné hmotnosti u 800 mg denně), ve srovnání s 0,2 kg pro placebo. Podíl pacientů léčených kvetiapinem, u kterých došlo ke zvýšení tělesné hmotnosti o ≥ 7 %, byl v rozmezí 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.

V 6týdenní randomizované studii s lithiem v kombinaci s kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním oproti placebo 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 (≥ 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 výchozí 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 související s demencí nebyl výskyt cerebrovaskulárních nežádoucích příhod na 100 pacientoroků vyšší u pacientů léčených kvetiapiinem 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 $< 1,5 \times 10^9/l$ u pacientů léčených kvetiapiinem 1,9 % a 1,5 % u pacientů na placebo. Výskyt měření $> 0,5$ až $< 1,0 \times 10^9/l$ byl stejný u pacientů léčených kvetiapiinem jako u pacientů, kterým bylo podáváno placebo (0,2 %). Ve všech klinických studiích (placebem kontrolovaných, otevřených, s aktivním komparátorem) u pacientů s výchozí hodnotou počtu neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$ byl výskyt alespoň jednoho měření $< 1,5 \times 10^9/l$ u 2,9 % a výskyt měření $< 0,5 \times 10^9/l$ byl u 0,21 % pacientů léčených kvetiapiinem.

Léčba kvetiapiinem je spojena se snížením hladin hormonů štítné žlázy závislým na podávané dávce. Výskyt posunu hladiny TSH byl u kvetiapiinu 3,2 % a u placeba 2,7 %. Výskyt reciprokého potenciálně klinicky významného posunu hladin T3 nebo T4 a TSH v těchto klinických studiích byl vzácný a pozorované změny hladin hormonů štítné žlázy nebyly spojeny s klinickou symptomatickou hypotyreózou. Snížení hladin celkového a volného T4 bylo maximální v průběhu prvních 6 týdnů léčby kvetiapiinem, bez dalšího snižování v průběhu dlouhodobé léčby. Přibližně ve 2/3 všech případů vedlo přerušení léčby kvetiapiinem ke zrušení vlivu na celkový a volný T4 bez ohledu na délku léčby.

Katarakta/zákal oční čočky

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

Pediatrická populace

Klinická účinnost

Účinnost a bezpečnost kvetiapiinu byla studována 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 6týdenní placebem kontrolovaná studie léčby schizofrenie (n=222 pacientů, věk 13 až 17 let). Z obou studií byli vyřazeni pacienti, kteří neodpovídali na kvetiapiin. Léčba kvetiapiinem byla zahájena dávkou 50 mg/den, druhý den zvýšena na 100 mg/den a dále byla dávka titrována na cílovou dávku (mánie 400 až 600 mg/den; schizofrenie 400 až 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 výchozí hodnoty v celkovém skóre YMRS (aktivní léčba minus placebo) -5,21 pro kvetiapiin 400 mg/den a -6,56 pro kvetiapiin 600 mg/den. Podíl pacientů odpovídajících na léčbu (zlepšení YMRS ≥ 50 %) byl 64 % pro kvetiapiin 400 mg/den, 58 % pro 600 mg/den a 37 % pro placebo.

Ve studii se schizofrenií byl rozdíl průměrné změny zjištěný metodou nejmenších čtverců od výchozí hodnoty v celkovém skóre PANSS (aktivní léčba minus placebo) - 8,16 pro kvetiapiin 400 mg/den a - 9,29 pro kvetiapiin 800 mg/den. Ani režim s nízkou dávkou (400 mg/den), ani vysokou dávkou (800 mg/den) kvetiapiinu nebyl superiorní k placebu s ohledem na podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi definované jako pokles o ≥ 30 % oproti výchozí 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 kvetiapiinu s prodlouženým uvolňováním v monoterapii.

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

Klinická bezpečnost

V krátkodobých pediatrických klinických studiích s kvetiapinem popsaných výše byla frekvence EPS 12,9 % pro kvetiapin a 5,3 % pro placebo ve studii u schizofrenie, 3,6 % pro kvetiapin a 1,1 % pro placebo ve studii u bipolární mánie a 1,1 % pro kvetiapin a 0 % pro placebo ve studii s bipolární depresí. Frekvence zvýšení tělesné hmotnosti o ≥ 7 % ve srovnání s výchozí tělesnou hmotností byla 17 % u aktivní léčby oproti 2,5 % ve skupině s placebem ve studiích se schizofrenií a bipolární mánií a 13,7 % u aktivní léčby oproti 6,8 % u placeba ve studii s bipolární depresí. Výskyt příhod souvisejících se sebevraždou u 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 příhod souvisejících se sebevraždou u dvou pacientů, z toho jeden v té době užíval kvetiapin.

Dlouhodobá bezpečnost

Otevřené, 26týdenní prodloužení fáze akutních studií (n=380 pacientů) s kvetiapinem s flexibilním dávkováním v rozmezí 400 až 800 mg/den poskytly další bezpečnostní informace. Vzestup krevního tlaku byl hlášen u dětí a dospívajících a zvýšená chuť k jídlu, extrapyramidové symptomy a zvýšení sérových hladin prolaktinu byly u dětí a dospívajících hlášeny s vyšší frekvencí než u dospělých (viz body 4.4 a 4.8).

S ohledem na zvýšení tělesné hmotnosti, po 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 kvetiapinem alespoň po dobu 26 týdnů splnilo toto kritérium.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Kvetiapin se po perorálním podání dobře vstřebává. Maximální plazmatické koncentrace kvetiapinu a norkvetiapinu po podání kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním je dosaženo přibližně po 6 hodinách (T_{max}). Maximální molární koncentrace aktivního metabolitu norkvetiapinu v ustáleném stavu dosahují 35 % koncentrace kvetiapinu.

Farmakokinetika kvetiapinu a norkvetiapinu je lineární a přímo úměrná podané dávce pro dávky až 800 mg jednou denně. Plocha pod křivkou (AUC) pro kvetiapin s prodlouženým uvolňováním podávaný jednou denně je srovnatelná s příslušnými údaji pro kvetiapin-fumarát (kvetiapin s okamžitým uvolňováním) podávaný dvakrát denně, avšak maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) je v ustáleném stavu o 13 % nižší. Srovnáním koncentrací norkvetiapinu u kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním a kvetiapinu s okamžitým uvolňováním bylo zjištěno, že AUC norkvetiapinu je o 18 % nižší.

Ve studii zkoumající vliv složení stravy na biologickou dostupnost kvetiapinu bylo zjištěno, že potrava s vysokým obsahem tuku statisticky významně zvyšuje C_{max} a AUC pro kvetiapin s prodlouženým uvolňováním přibližně o 50 %, resp. 20 %. Není možné vyloučit, že potrava s vysokým obsahem tuku může mít na biologickou dostupnost kvetiapinu ještě vyšší vliv. Naproti tomu lehká strava neměla významný vliv na C_{max} a AUC kvetiapinu. Doporučuje se podávat kvetiapin s prodlouženým uvolňováním jednou denně mimo jídlo.

Distribuce

Kvetiapin se přibližně z 83 % váže na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

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

Výzkumy *in vitro* ukázaly, že hlavním enzymem, který se podílí na metabolismu kvetiapinu

zprostředkovaném cytochromem P450, je CYP3A4. Norkvetiapin je primárně tvořen a eliminován cestou CYP3A4.

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

Eliminace

Poločas eliminace kvetiapinu je přibližně 7 hodin a norkvetiapinu přibližně 12 hodin. Přibližně 73 % radioaktivně značené léčivé látky se vyloučilo močí a 21 % stolicí. V moči nebo stolici je možno nalézt méně než 5 % původní látky v nezměněné formě. Průměrná molární frakce dávky volného kvetiapinu a aktivního metabolitu norkvetiapinu vyloučeného do moči je méně než 5 %.

Zvláštní skupiny pacientů

Pohlaví

Farmakokinetika kvetiapinu je stejná u mužů i u žen.

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min/1,73 m²) je průměrná clearance kvetiapinu přibližně o 25 % nižší, ale individuální hodnoty clearance jsou v rozmezí hodnot zdravých jedinců.

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Farmakokinetické údaje byly získány u 9 dětí ve věku 10 až 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 až 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, přibližně o 62 %, resp. 49 % u dětí (10 až 12 let) a o 28 %, resp. 14 % u dospívajících (13 až 17 let) ve srovnání s dospělými.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V sérii studií na genotoxicitu v podmínkách *in vitro* a *in vivo* a nebyly zjištěny genotoxické vlastnosti. U laboratorních zvířat při klinicky relevantní úrovni expozice byly nalezeny následující odchylky, které dosud nebyly potvrzeny v dlouhodobém klinickém hodnocení:

U potkanů byla zjištěna pigmentová depozita ve štítné žláze, u opic rodu *Cynomolgus* byla pozorována hypertrofie folikulárních buněk štítné žlázy, snížení plazmatických hladin T₃, snížení koncentrace hemoglobinu a snížení počtu červených a bílých krvinek. U psů byla pozorována opacita oční čočky a katarakta (katarakta/zákal oční čočky viz bod 5.1).

Ve studii embryofetální toxicity u králíků byl u plodů zvýšený výskyt karpální/tarzální flexury. Tento účinek se objevil za přítomnosti zřetelných účinků na matku, jako je snížený přírůstek tělesné hmotnosti. Tyto účinky byly zjevné při hodnotách expozice matky podobné nebo mírně vyšší, než je dosahovaná expozice u člověka při maximální terapeutické dávce. Relevance těchto nálezů pro člověka není známa.

Ve studii fertility u potkanů byly pozorovány hraničně snížená fertilita u samic a falešná březost, prodloužené období diestru, prodloužený prekoitální interval a snížená četnost březosti. Tyto účinky jsou dávány do souvislosti se zvýšením hladiny prolaktinu a nejsou přímo relevantní pro člověka, neboť existují mezidruhové rozdíly v hormonální kontrole reprodukce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

kopolymer MA/EA 1:1, typ A
laktosa
magnesium-stearát
mikrokrytalická maltosa
mastek

Potahová vrstva:

kopolymer MA/EA 1:1, typ A
triethyl-citrát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Papírová krabička s odpovídajícím počtem bílých, neprůhledných PVC/PCTFE-Al blistrů a příbalovou informací.

Ketilept Prolong 200 mg: 10, 30, 50, 60 a 100 tablet s prodloužením uvolňováním

Ketilept Prolong 300 mg: 10, 30, 50, 60 a 100 tablet s prodlouženým uvolňováním

Ketilept Prolong 400 mg: 10, 30, 50, 60 a 100 tablet s prodlouženým uvolňováním

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Ketilept Prolong 200 mg: 68/263/15-C

Ketilept Prolong 300 mg: 68/264/15-C

Ketilept Prolong 400 mg: 68/265/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 6. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 4. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 6. 2024