

sp.zn. sukls252533/2024

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Questax Prolong 200 mg obsahuje 200 mg kvetiapinu (jako kvetiapin-fumarát)  
Pomocná látka se známým účinkem: 56 mg laktózy v jedné tabletě

Questax Prolong 300 mg obsahuje 300 mg kvetiapinu (jako kvetiapin fumarát)  
Pomocná látka se známým účinkem: 85 mg laktózy v jedné tabletě

Questax Prolong 400 mg obsahuje 400 mg kvetiapinu (jako kvetiapin fumarát)  
Pomocná látka se známým účinkem: 113 mg laktózy v jedné tabletě

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

200 mg: bílé až téměř bílé, podlouhlé bikonvexní tablety s vyraženým „200“ na jedné straně, délce 15,2 mm, šířce 7,7 mm a tloušťce 4,8 mm.

300 mg: bílé až téměř bílé, podlouhlé bikonvexní tablety s vyraženým „300“ na jedné straně, délce 18,2 mm, šířce 8,2 mm a tloušťce 5,4 mm.

400 mg: bílé až téměř bílé, oválné bikonvexní tablety s vyraženým „400“ na jedné straně, délce 20,7 mm, šířce 10,2 mm a tloušťce 6,3 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Questax Prolong je indikován:

- k léčbě schizofrenie
- k léčbě bipolární poruchy
  - k léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod u bipolární poruchy
  - k léčbě závažných depresivních epizod u bipolární poruchy
  - k prevenci rekurence u pacientů s bipolární poruchou, u nichž manická nebo depresivní epizoda odpovídala na léčbu kvetiapinem

- jako přídatná léčba těžkých depresivních epizod u pacientů s velkou 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 kvetiapinu (viz bod 4.4).

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

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

#### Dospělí:

##### *Léčba schizofrenie a středně těžkých až těžkých manických epizod u bipolární poruchy*

Přípravek Questax Prolong se podává alespoň jednu hodinu před jídlem. Celková denní dávka na začátku léčby je 300 mg první den a 600 mg druhý den. Doporučená denní dávka je 600 mg, avšak v klinicky odůvodněných případech lze dávku zvýšit na 800 mg denně. Dávku je třeba upravit v závislosti na klinické odpovědi a individuální snášenlivosti v rozmezí 400 mg až 800 mg denně. Při udržovací léčbě schizofrenie není třeba dávku dále upravovat.

##### *Léčba těžkých depresivních epizod u bipolární poruchy*

Přípravek Questax Prolong se podává 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 dodatečný účinek 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.

*Přípravek Questax Prolong v silách 50 mg a 150 mg není v ČR registrován, na trhu jsou k dispozici jiné přípravky s obsahem kvetiapinu v silách 50 mg a 150 mg.*

##### *Prevence rekurence bipolární poruchy*

Při prevenci rekurence manické, smíšené nebo depresivní epizody u bipolární poruchy by pacienti, kteří odpovídali na léčbu přípravkem Questax Prolong při akutní léčbě bipolární poruchy, měli pokračovat v léčbě se stejnou dávkou podávanou na noc. Dávka má být upravena podle klinické odezvy 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 depresivních epizod u pacientů s velkou depresivní poruchou (MDD)*

Přípravek Questax 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, sertralín a venlafaxin – viz bod 5.1) pozorován při dávkách 150 a 300 mg/den a při dávce 50 mg/den v krátkodobých monoterapeutických studiích.

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

*Přípravek Questax Prolong v silách 50 mg a 150 mg není v ČR registrován, na trhu jsou k dispozici jiné*

*přípravky s obsahem kvetiapinu v silách 50 mg a 150 mg.*

#### *Přechod z léčby kvetiapinem s okamžitým uvolňováním*

K dosažení vhodnějšího dávkovacího režimu u pacientů, kteří jsou v současné době léčeni kvetiapinem s okamžitým uvolňováním v rozdělené denní dávce, lze tyto pacienty převést na přípravek Questax Prolong v ekvivalentní denní dávce podávané jednou denně.

Může být nezbytné dávku individuálně titrovat.

#### Starší pacienti

Stejně jako u jiných antipsychotik a antidepresiv je třeba zvýšené opatrnosti při podávání přípravku Questax Prolong starším lidem, zejména při úvodní titraci dávky. Dávku přípravku Questax Prolong je třeba zvyšovat pomaleji a celková denní terapeutická dávka má být nižší než u mladších osob. 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 epizodou v rámci MDD je třeba zahájit dávkování na 50 mg/den 1. – 3. den, 4. den zvýšit dávku na 100 mg/den a 8. den na 150 mg/den. Je třeba použít nejnižší účinnou dávku a léčbu zahájit dávkou 50 mg/den. Pokud je třeba na základě individuálního hodnocení pacienta dávku zvýšit na 300 mg/den, lze tak učinit nejdříve 22. den léčby.

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

*Přípravek Questax Prolong v silách 50 mg a 150 mg není v ČR registrován, na trhu jsou k dispozici jiné přípravky s obsahem kvetiapinu v silách 50 mg a 150 mg.*

#### Pediatrická populace

Nedoporučuje se podávat Questax 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

Porucha funkce ledvin nevyžaduje úpravu dávkování.

#### Porucha funkce jater

Kvetiapin se převážně metabolizuje v játrech, a proto je třeba věnovat zvýšenou pozornost podávání přípravku Questax Prolong pacientům s poruchou funkce jater, zejména během úvodního titrování dávky. Pacienti se známou poruchou funkce jater mají začínat na dávce 50 mg/den. Dávku je třeba v závislosti na klinické odpovědi a individuální snášenlivosti pacienta zvyšovat o 50 mg/den, až je dosaženo účinné dávky.

*Přípravek Questax Prolong v silách 50 mg a 150 mg není v ČR registrován, na trhu jsou k dispozici jiné přípravky s obsahem kvetiapinu v silách 50 mg a 150 mg.*

#### **Způsob podání**

Přípravek Questax Prolong se podává jednou denně, bez jídla. 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.

Souběžně se nesmějí podávat inhibitory cytochromu P450 3A4, 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 několika terapeutickým indikacím přípravku Questax Prolong musí být bezpečnost podávání zvažována s ohledem na individuální diagnózu a podávanou dávku.

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

##### ***Pediatrická populace***

Nedoporučuje se podávat kvetiapin dětem a dospívajícím do 18 let, neboť chybí údaje podporující použití u této věkové kategorie. Klinické studie 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 příznaky a iritabilita) a jeden nežádoucí účinek nebyl dříve identifikován u dospělých (zvýšený krevní tlak). U dětí a dospívajících byly též pozorovány změny funkce štítné žlázy.

Zároveň dosud nebyla studována dlouhodobá bezpečnost podávání kvetiapinu déle než 26 týdnů s ohledem na růst a dospívání. Dlouhodobý vliv na kognitivní a behaviorální vývoj není znám.

Podávání kvetiapinu dětem a dospívajícím se schizofrenií a bipolární manickou poruchou 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, sebepoškození a sebevraždy (příhod spojených se sebevraždou). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významnému ústupu nemoci. Protože se zlepšení nemusí projevit během několika prvních nebo dalších týdnů léčby, měli by pacienti být pečlivě sledováni až do té doby, dokud k takovému zlepšení stavu pacienta nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stadiích uzdravování zvýšit.

Dále je třeba 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 těžkými depresivními epizodami.

Pacienti s anamnézou sebevražedného chování nebo pacienti vykazující před léčbou významný stupeň sebevražedných představ, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo sebevražedných pokusů a měli by být v průběhu léčby pečlivě sledováni. Metaanalýzou placebem kontrolovaných klinických studií s antidepresivy u dospělých pacientů s depresivní poruchou bylo zjištěno zvýšené riziko příhod souvisejících se sebevraždou u pacientů mladších než 25 let, kterým byla podávána antidepresiva ve srovnání s placebem.

Podávání léku by mělo být doprovázeno pečlivým sledováním pacientů, zvláště těch, kteří mají vysoké riziko a zvláště na počátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a opatrovníci pacientů) by měli být upozorněni na to, že je třeba si všimnout každého klinického zhoršení, sebevražedného chování nebo sebevražedných myšlenek a neobvyklých změn chování a vyhledat okamžitě lékaře, pokud se tyto příznaky objeví.

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 %). 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. V retrospektivní populační studii na léčbu pacientů s depresivní epizodou kvetiapinem se prokázalo zvýšené riziko sebepoškození a sebevraždy u pacientů ve věku od 24 do 64 let, u kterých v minulosti nedošlo k sebepoškození v průběhu léčby kvetiapinem spolu s ostatními antidepresivy.

### ***Metabolické riziko***

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

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

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

Podávání kvetiapinu je spojeno s vývojem akathisie, která je charakterizována subjektivně nepříjemným nebo stresujícím neklidem a potřebou stále se pohybovat, často doprovázenou neschopností sedět nebo stát v klidu. Nejčastěji se tento syndrom objevuje v několika prvních týdnech léčby. Zvyšování dávky u pacientů s těmito příznaky může mít negativní efekt.

### ***Tardivní dyskineze***

Pokud se objeví příznaky tardivní dyskineze, je třeba zvážit snížení dávky nebo ukončení léčby kvetiapinem. Příznaky tardivní dyskineze se mohou zhoršit nebo dokonce objevit až po přerušení léčby (viz bod 4.8).

### ***Somnolence a závratě***

Léčba kvetiapinem byla spojena se somnolencí a podobnými příznaky, např. sedace (viz bod 4.8). V klinickém hodnocení u pacientů s bipolární depresí a depresivní poruchou byl nástup těchto příznaků pozorován v prvních 3 dnech 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. Lze uvažovat i o ukončení léčby.

### ***Ortostatická hypotenze***

Léčba kvetiapinem je spojena s ortostatickou hypotenzí a s tím spojenými závratěmi (viz bod 4.8), které se, podobně jako somnolence, vyskytují především při úvodní titraci dávky. Mohou zvýšit frekvenci náhodného poranění (pádu), zvláště u starších lidí. Z tohoto důvodu se doporučuje upozornit pacienta na tuto okolnost. Pacient by si měl dávat pozor do té doby, než je dobře obeznámen 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 hypotenze rozvine, je třeba snížit dávku nebo dávku titrovat pomaleji. U pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním je možné uvažovat o pomalejší titraci dávky.

### ***Syndrom spánkové apnoe***

U pacientů užívajících kvetiapin byl hlášen syndrom spánkové apnoe. U pacientů, kteří zároveň užívají léky tlumící centrální nervový systém a kteří mají v anamnéze nebo trpí zvýšeným rizikem spánkové apnoe, jako jsou obézní s nadváhou nebo muži, má být kvetiapin užíván se zvýšenou opatrností.

### ***Epileptické záchvaty***

V kontrolovaných klinických studiích nebyl zjištěn rozdíl v incidenci záchvatů mezi pacienty léčenými kvetiapinem a placebem. Nejsou dostupné údaje o výskytu křečí u pacientů s epileptickou anamnézou. 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 kvetiapinu (viz bod 4.8). Ke klinickým příznakům patří hypertermie, alterace psychiky, svalová ztuhlost, nestabilita autonomního nervového systému a zvýšená hodnota kreatinfosfokinázy.

V těchto případech je třeba léčbu kvetiapinem přerušit a zahájit odpovídající léčbu.

### ***Serotoninový syndrom***

Současné podávání přípravku Questax 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 přerušeni léčby.

### ***Těžká neutropenie a agranulocytóza***

Těžká neutropenie (počet neutrofilů  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) byla hlášena v průběhu klinického hodnocení. Většina případů těžké neutropenie se vyskytla v průběhu několika měsíců od zahájení léčby kvetiapinem. Souvislost s dávkou přípravku nebyla potvrzena. V poregistračním období byly některé případy fatální. Možnými rizikovými faktory pro vznik neutropenie jsou: již existující nízký počet leukocytů a léky vyvolaná 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 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 přípravkem Questax 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 leukocytů 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 subtypům muskarinových receptorů. To přispívá k nežádoucím reakcím anticholinergního typu, je-li kvetiapin užíván v doporučených dávkách, je-li užíván současně s jinými anticholinergními léky a při předávkování. Kvetiapin má být užíván s opatrností u pacientů užívajících léky s anticholinergními (muskarinovými) účinky. Kvetiapin má být užíván s opatrností u pacientů se současnou diagnózou nebo předchozí anamnézou retence moči, klinicky významné hypertrofie prostaty, střevní neprůchodnosti nebo podobných obtíží, zvýšeném nitroočním 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 kvetiapinu a silných induktorů jaterních enzymů, jako je karbamazepin nebo fenytoin, může významně snížit plazmatické koncentrace kvetiapinu a ovlivnit účinnost léčby. Pokud pacient užívá induktory jaterních enzymů, je třeba před započítím léčby zvážit předpokládaný prospěch léčby kvetiapinem a možná rizika vysazení léčby induktory jaterních enzymů. Jakákoliv změna léčby induktory jaterních enzymů musí být postupná, a pokud je to potřebné, je možné ji nahradit přípravkem, které není induktorem jaterních enzymů (např. natrium-valproát).

### ***Tělesná hmotnost***

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

### ***Hyperglykémie***

V průběhu léčby kvetiapinem byla vzácně hlášena hyperglykémie nebo exacerbace diabetes mellitus občas spojené s ketoacidózou nebo kómatem, včetně fatálních případů (viz bod 4.8).

V některých případech byl hlášen předcházející nárůst tělesné hmotnosti, což může být predisponující faktor. V souladu s používanými postupy klinické antipsychotické praxe se doporučuje vhodná klinická kontrola. U pacientů léčených antipsychotiky, včetně kvetiapinu, je třeba sledovat projevy a příznaky hyperglykémie (např. polydipsie, polyurie, polyfagie a slabosti) a u pacientů s diabetes mellitus nebo rizikovými faktory pro diabetes mellitus je třeba pravidelně kontrolovat hladinu glukózy v krvi. Je třeba pravidelně kontrolovat tělesnou hmotnost.

### ***Lipidy***

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

### ***Prodloužení QT intervalu***

V klinických studiích a při použití v souladu s SmPC nedocházelo k trvalému prodloužení absolutní hodnoty QT intervalu. V peregistračním období byly hlášeny případy prodloužení intervalu QT při použití terapeutických dávek (viz bod 4.8) a při předávkování (viz bod 4.9). Podobně jako u jiných antipsychotik je třeba opatrnosti, pokud je kvetiapin předepisován pacientům s kardiovaskulárním onemocněním nebo rodinnou anamnézou prodloužení QT intervalu. Stejnou pozornost je třeba věnovat při současném předepisování s přípravky, která prodloužují QT interval, nebo neuroleptiky, zvláště u starších pacientů, u

pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu, městnavým srdečním selháním, srdeční hypertrofií, hypokalemií a hypomagnesemií (viz bod 4.5).

### ***Kardiomyopatie a myokarditida***

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

### ***Vysazení léčby***

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

### **Starší pacienti s psychózou související s demencí**

Kvetiapin není schválen k léčbě psychózy související s demencí.

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

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

### ***Starší pacienti s Parkinsonovou chorobou/parkinsonismem***

V populační retrospektivní studii s kvetiapinem při léčbě pacientů s MDD se vyskytlo zvýšené riziko úmrtí během používání kvetiapinu u pacientů nad 65 let věku. Tato souvislost se neprokázala, když byli pacienti s parkinsonismem vyloučeni z analýzy. Pacientům s parkinsonismem je třeba kvetiapin podávat opatrně.

### ***Dysfagie***

Dysfagie (viz též bod 4.8) a aspirace byly hlášeny v souvislosti s kvetiapinem. U pacientů s rizikem aspirační pneumonie je třeba kvetiapin podávat 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 by měla být uplatněna preventivní opatření.

### ***Pankreatitida***

V klinických studiích a v poregistračním období byly hlášeny případy pankreatitidy. V případě poregistračních hlášení, ačkoli 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), žlučnické kameny nebo konzumace alkoholu.

### ***Další informace***

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

### ***Nesprávné použití a zneužití***

Byly hlášeny případy nesprávného použití nebo zneužití. Je třeba opatrnosti při předepisování kvetiapinu pacientům, kteří měli v minulosti potíže se závislostí na alkohol nebo s užíváním drog.

### ***Laktóza***

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

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

Vzhledem k primárnímu efektu kvetiapinu na centrální nervový systém je třeba věnovat zvýšenou opatrnost podávání kvetiapinu v kombinaci s jinými centrálně působícími léky nebo alkoholem.

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

Opatrnosti je třeba při léčbě pacientů, kteří užívají jiné léky, které mají anticholinergní (muskarinové) účinky (viz bod 4.4).

Kvetiapin je metabolizován převážně cytochromem P450 3A4 (CYP3A4). 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. Z tohoto důvodu je souběžné podávání kvetiapinu a inhibitorů CYP3A4 kontraindikováno. Rovněž se nedoporučuje užívat kvetiapin spolu s grapefruitovou šťávou.

Ve studiích s více dávkami kvetiapinu pro stanovení jeho farmakokinetiky byl kvetiapin podáván před a v průběhu léčby karbamazepinem (známý induktor jaterních enzymů). Současné podávání karbamazepinu významně zvýšilo clearance kvetiapinu. Toto zvýšení clearance snižuje systémovou dostupnost kvetiapinu (měřenou jako plocha pod křivkou - AUC) průměrně až na 13 % systémové dostupnosti kvetiapinu podávaného samostatně, u některých pacientů bylo dokonce pozorováno větší snížení. V důsledku této interakce mohou být plazmatické koncentrace kvetiapinu nízké a účinnost léčby může být ovlivněna. Současné podávání kvetiapinu a fenytoinu (další induktor mikrosomálních enzymů) významně zvyšuje clearance kvetiapinu přibližně o 450 %. Pacienti užívající induktory jaterních enzymů mohou být léčení kvetiapinem pouze v případech, kdy lékař rozhodne, že předpokládaný prospěch léčby kvetiapinem převažuje možná rizika vysazení léčby induktory jaterních enzymů. Je důležité, aby jakákoliv změna v léčbě induktory jaterních enzymů byla postupná. Pokud je to nezbytné, je možné nahradit tyto přípravky za přípravky neindukující jaterní enzymy (např. natrium-*valproát*) (viz bod 4.4).

Farmakokinetika kvetiapinu se signifikantně nezměnila při současném podávání antidepresiv imipraminu (známý CYP 2D6 inhibitor) nebo fluoxetinu (známý inhibitor CYP 3A4 a CYP 2D6).

Farmakokinetika kvetiapinu se významně nezměnila při současném podávání s antipsychotiky risperidonem a haloperidolem. Avšak současné užívání kvetiapinu a thioridazinu může zvýšit clearance kvetiapinu přibližně o 70 %.

Farmakokinetika kvetiapinu se nezměnila při současném podávání s cimetidinem.

Při současném podávání kvetiapinu a lithia nedochází ke změnám ve farmakokinetice lithia.

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

Při současném podávání natrium-valproátu a kvetiapinu nedochází ke klinicky významné změně farmakokinetiky obou léčiv. Retrospektivní studie u dětí a dospívajících, kterým byl podáván valproát, kvetiapin nebo oba přípravky, 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.

Je třeba opatrnost při současném podávání kvetiapinu a přípravků, která způsobují elektrolytovou nerovnováhu nebo prodlužují QT interval.

U pacientů užívajících kvetiapin byly hlášeny falešně pozitivní výsledky vyšetření enzymovou imunoesejí pro methadon 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. 300-1 000 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 léčby pro ženu.

#### Fertilita

Vliv kvetiapinu na fertilitu u člověka nebyl hodnocen. U potkanů byly zaznamenány vyšší hladiny prolaktinu, ačkoliv tato pozorování nejsou přímo převoditelná na situaci u člověka (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 motorová vozidla nebo neobsluhovali stroje, dokud není známa jejich individuální vnímavost na léčbu kvetiapinem.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

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

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

Nežádoucí účinky spojené s léčbou kvetiapinem jsou uvedeny v následujícím přehledu (tabulka 1) ve formátu, který doporučil "Council for International Organisations 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).

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>	<b>Velmi vzácné</b>	<b>Není známo</b>
Poruchy krve a lymfatického systému	Snížený hemoglobin <sup>22</sup>	Leukopenie <sup>1,2,8</sup> , snížený počet neutrofilů, zvýšení eozinofilů <sup>27</sup>	Neutropenie <sup>1</sup> , trombocytopenie, anémie, snížení počtu trombocytů <sup>13</sup>	Agranulocytóza <sup>26</sup>		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita (včetně alergických kožních reakcí)		Anafylaktická reakce <sup>5</sup>	
Endokrinní poruchy		Hyperprolaktinemie <sup>15</sup> , snížení celkového T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , snížení volného 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> , hypothyreóza <sup>21</sup>		Nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu	
Poruchy	Vzestup	Zvýšená chuť k jídlu,	Hyponatremie <sup>19</sup> ,	Metabolický		

metabolismu a výživy	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>	zvýšení hladiny glukózy v krvi na úroveň hyperglykemických hladin <sup>6,30</sup>	diabetes mellitus <sup>1,5</sup> , exacerbace již existujícího diabetu	syndrom <sup>29</sup>		
Psychiatrické poruchy		Abnormální sny a noční můry, sebevražedné myšlenky a sebevražedné chování <sup>20</sup>		Somnambulismus a podobné reakce jako je mluvení ze spaní a noční jedliectví		
Poruchy nervového systému	Závratě <sup>4,16</sup> , somnolence <sup>2,16</sup> , bolest hlavy, extrapyramidové příznaky <sup>1,21</sup>	Dysartrie	Epileptické záchvaty <sup>1</sup> , syndrom neklidných nohou, tardivní dyskineze <sup>1,5</sup> , synkopa <sup>4,1</sup>			
Srdeční poruchy		Tachykardie <sup>4</sup> , palpitace <sup>23</sup>	Prodloužení intervalu QT <sup>1,12,18</sup> , bradykardie <sup>32</sup>			Kardiomyopatie, myokarditida
Poruchy oka		Rozmazané vidění				
Cévní poruchy		Ortostatická hypotenze <sup>4,16</sup>		Žilní tromboembolismus <sup>1</sup>		Mrtvice <sup>33</sup>
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:		Dušnost <sup>23</sup>	Rinitida			
Gastrointestinální poruchy	Sucho v ústech	Zácpa, dyspepsie, zvracení <sup>25</sup>	Dysfagie <sup>7</sup>	Pankreatitida <sup>1</sup> , intestinální obstrukce/ileus		
Poruchy jater a žlučových cest		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		
Poruchy kůže a podkožní tkáně					Angioedém <sup>5</sup> , Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>5</sup>	Toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, poléková vyrážka s

						eosinofili í a systémov ými příznaky (DRESS) , kožní vaskuliti da
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně					Rabdomyolý za	
Poruchy ledvin a močových cest			Retence moči			
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělním a perinatálním obdobím						Syndrom z vysazení léku u novoroze nců <sup>31</sup>
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Sexuální dysfunkce	Priapismus, galaktorea, zvětšení prsů, porucha menstruace		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Příznaky z vysazení (přerušeni) léčby <sup>1,9</sup>	Mírná astenie, periferní otok, podrážděnost, pyrexie		Neuroleptický maligní syndrom <sup>1</sup> , hypotermie		
Vyšetření				Zvýšení hladiny kreatinfosfokiná zy 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, 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 pro kvetiapin s okamžitým uvolňováním byl prováděn pouze z poregistračního sledování.

6 Hladina glukózy 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 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 akutních, placebem kontrolovaných studiích, v monoterapii: insomnie, nauzea, bolest hlavy, průjem, zvracení, závratě a podrážděnost.

Incidence těchto nežádoucích účinků významně poklesla do 1 týdne 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  $< 18$  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 nežádoucího účinku zvýšená hladina sérové kreatinkinázy bez souvislosti s 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/100 ml (1,025 mmol/l) u mužů;  $< 50$  mg/100 ml (1,282 mmol/l) u žen naměřené kdykoliv.

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

19 Posun z  $> 132$  mmol/l na  $\leq 132$  mmol/l naměřený alespoň jednou.

20 Případy sebevražedných představ 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  $\leq 13$  g/100 ml (8,07 mmol/l) u mužů,  $\leq 12$  g/100 ml (7,45 mmol/l) u žen alespoň při jednom vyšetření byla nalezena u 11 % pacientů užívajících kvetiapiin v klinických studiích včetně otevřené fáze. U těchto pacientů byla průměrná maximální hodnota snížení hemoglobinu naměřená kdykoliv -1,50 g/100 ml.

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

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

25 Na podkladě zvýšené frekvence zvracení u starších pacientů ( $\geq 65$  let).

26 Na podkladě posunu neutrofilů z počáteční hodnoty  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  na  $< 0,5 \times 10^9/L$  naměřené kdykoliv v průběhu léčby a 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 eosinofilů je definován jako  $> 1 \times 10^9$  buněk/l naměřené kdykoliv.

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

29 Na základě hlášení nežádoucí příhody metabolický syndrom ze všech klinických hodnocení s kvetiapiinem.

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

31 Viz bod 4.6.

32 Může se objevit na počátku léčby a 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 non-randomizované epidemiologické studie.

Případy prodloužení QT intervalu, ventrikulární arytmie, náhlého nevyjasněného úmrtí, zástavy srdce a torsade de pointes byly hlášeny při užívání neuroleptik a jsou považovány za účinky celé skupiny (viz bod 4.4).

### **Pediatriká 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 kvetiapinem, které se vyskytují ve vyšší frekvenci než u dospělých, či nebyly pozorovány u dospělých**

Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány následovně.: velmi časté (>1/10), časté (> 1/100 až < 1/10), méně časté (> 1/1000 až < 1/100), vzácné (> 1/10 000 až < 1/1000), velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

2. Na základě posunů nad klinicky významný práh (převzato podle kritérií "National Institutes of Health") nebo zvýšení > 20 mmHg pro systolický tlak nebo > 10 mmHg pro diastolický tlak kdykoliv v průběhu dvou krátkodobých (3-6 týdnů) placebem kontrolovaných klinických studií u dětí a dospívajících.

3. Poznámka: Frekvence je konzistentní s frekvencí pozorovanou u dospělých, ale podrážděnost může být u dětí a dospívajících spojena s jinými klinickými důsledky ve srovnání s dospělými.

4. Viz bod 5.1.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

## **4.9 Předávkování**

### **Příznaky**

Obecně pozorované příznaky odpovídají vystupňovanému známému farmakologickému účinku léčivé látky, k němuž patří ospalost a útlum, tachykardie, hypotenze a anticholinergní účinky.

Předávkování může vést prodloužení intervalu QT, epileptickým záchvatům, status epilepticus, rhabdomyolýze, respirační depresi, retenci moči, zmatenosti, deliriu a/nebo agitovanosti, kómatu a úmrtí.

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

Riziko účinků předávkování může být vyšší u pacientů se závažným kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze (viz bod 4.4 Ortostatická hypotenze).

### **Léčba předávkování**

Kvetiapiin nemá specifické antidotum. V případě příznaků 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 anticholinergním syndromem léčeni fyzostigminem, v dávce 1-2 mg (za kontinuálního monitorování EKG). Nejde o standardně doporučenou léčbu vzhledem k potenciálně negativnímu vlivu fyzostigminu na vedení převodního systému srdce. Fyzostigmin lze použít, pokud nejsou přítomny odchylky EKG. Fyzostigmin nelze použít v případě arytmií, jakékoli srdeční blokády nebo rozšíření komplexu QRS.

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

Refrakterní hypotenzi v případech předávkování kvetiapiinem je třeba léčit vhodným způsobem, např. intravenózním podáním tekutin a/nebo sympatomimetik. Není vhodný epinefrin (adrenalin) a dopamin, neboť stimulace beta receptorů může zhoršovat hypotenzi při současné blokádě alfa receptorů kvetiapiinem).

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. V některých případech bylo úspěšně provedeno endoskopické odstranění farmakobezoáru.

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antipsychotika, diazepiny, oxazepiny, thiazepiny a oxepiny.  
ATC kód: N05AH04.

#### **Mechanismus účinku:**

Kvetiapiin je atypické antipsychotikum. Kvetiapiin a norkvetiapiin, jeho aktivní metabolit v lidské plazmě, interagují s celou řadou receptorů pro neurotransmitery. Kvetiapiin a norkvetiapiin mají afinitu k

serotoninovým (5HT<sub>2</sub>) a dopaminovým D<sub>1</sub> a D<sub>2</sub> receptorům v mozku. Na podkladě této kombinace receptorového antagonismu s vyšší selektivitou pro 5HT<sub>2</sub> oproti D<sub>2</sub> jsou vysvětlovány klinické antipsychotické vlastnosti kvetiapinu a slabé extrapyramidové nežádoucí účinky (EPS) ve srovnání s typickými antipsychotiky. Kvetiapin a norkvetiapin nemají významnou afinitu k benzodiazepinovým receptorům, ale mají vysokou afinitu k histaminovým a adrenergním alfa-1 receptorům a střední afinitu k adrenergním alfa-2 receptorům. Kvetiapin má také nízkou nebo žádnou afinitu k muskarinovým receptorům, zatímco norkvetiapin má střední až vysokou afinitu k několika muskarinovým receptorům, což může vysvětlovat anticholinergické (muskarinové) účinky. Inhibice NET (norepinephrine transporter - NET) norkvetiapinem a jeho částečný agonismus na 5HT<sub>1A</sub> receptoru může přispívat k terapeutické účinnosti kvetiapinu jako antidepresiva.

#### Farmakodynamické účinky:

Kvetiapin prokázal účinek ve zkouškách, které se používají k testování antipsychotického účinku, jako jsou např. podmíněné obranné reflexy. Kvetiapin potlačuje též účinky dopaminových agonistů, což bylo prokázáno na základě behaviorálních hodnocení a elektrofyziologických měření a zvyšuje koncentraci metabolitů dopaminu, což je neurochemický ukazatel blokády D<sub>2</sub> receptorů.

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

#### Klinická účinnost:

##### *Schizofrenie*

Účinnost kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním při léčbě pacientů, kteří splňovali kritéria DSM-IV pro schizofrenii, byla prokázána v klinické studii kontrolované placebem, trvající 6 týdnů, a dále v klinické “switch” studii kontrolované aktivní léčbou 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 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 těžké až těžké manické epizody. Účinnost kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním byla dále demonstrována ve srovnání s placebem v další 3týdenní studii. Kvetiapin s prodlouženým uvolňováním byl podáván v dávkovém rozmezí 400 až 800 mg/den a průměrná dávka byla asi 600 mg/den. Údaje o podávání kvetiapinu v kombinaci s heminatrem-valproátem (divalproex) nebo lithiem u akutní středně těžké až těžké manické epizody v týdnu 3 a 6 jsou omezené, avšak kombinovaná léčba je dobře tolerována. Údaje ukazují na aditivní účinek 3. týden léčby. Druhá studie nepotvrdila aditivní účinek 6. týden léčby.

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

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

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

Ve dvou klinických studiích zaměřených na prevenci rekurence byl hodnocen kvetiapin v kombinaci se stabilizátory nálady u pacientů s manickou, depresivní nebo smíšenou epizodou. Kombinace s kvetiapinem byla superiorní k monoterapii stabilizátory nálady v prodloužení času do rekurence jakékoliv 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 v porovnání s placebem a kvetiapinem u dospělých pacientů s akutní mánií byl rozdíl střední hodnoty zlepšení v YMRS mezi skupinou s přidáním lithiem a skupinou s přidáním placebem 2,8 bodu a rozdíl v % respondérů (odpověď definovaná jako 50% zlepšení v porovnání s výchozími hodnotami YMRS) činil 11 % (79 % ve skupině s přidáním lithiem vs 68 % ve skupině s přidáním placebem).

V jedné dlouhodobé studii (až 2 roky léčby) hodnotící prevenci rekurence u pacientů s manickými, depresivními nebo smíšenými epizodami byl kvetiapin superiorní než placebo v prodloužení doby do rekurence jakékoliv epizody (manická, depresivní nebo smíšená epizoda) u pacientů s bipolární poruchou typu I. Počet pacientů, kteří zaznamenali recidivu, byl 91 (22,5 %) ve skupině kvetiapinu, 208 (51,5 %) ve skupině placebo a 95 (26,1 %) ve skupině lithia. 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 epizody.

### *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/den jako doplněk ke stávající antidepresivní léčbě (amitriptylin, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin nebo venlafaxin) prokázal vyšší

účinnost než samotná léčba antidepresivy ve snižování symptomů deprese měřenou jako zlepšení celkového skóre podle MADRS (průměrná změna měřená metodou nejmenších čtverců oproti placebo byla 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 v dávce 50 mg, 150 mg a 300 mg/den vyšší účinnost než placebo ve snižování depresivních symptomů měřených jako zlepšení celkového skóre u pacientů s depresivní poruchou ve škále podle Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), (průměrná změna měřená metodou nejmenších čtverců oproti placebo byla 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) s depresivní poruchou bez demence vykázal vyšší účinnost než placebo ve snižování depresivních symptomů podle celkového zlepšení skóre ve škále MADRS (průměrná změna měřená metodou nejmenších čtverců 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 nad 75 let byl 19 %.

#### Klinická bezpečnost:

V krátkodobých, placebem kontrolovaných klinických studiích u schizofrenie a bipolární mánie byla souhrnná incidence extrapyramidových symptomů podobná jako u placebo (schizofrenie: 7,8 % u kvetiapinu a 8,0 % u placebo; bipolární mánie: 11,2 % u kvetiapinu a 11,4 % u placebo). Vysoký podíl extrapyramidových symptomů byl pozorován u pacientů léčených kvetiapinem v porovnání s placebem v krátkodobých, placebem kontrolovaných studiích u velké depresivní poruchy a bipolární deprese. V krátkodobých, placebem kontrolovaných klinických studiích bipolární deprese byla souhrnná incidence extrapyramidových symptomů 8,9 % u kvetiapinu v porovnání s 3,8 % u placebo. V krátkodobých, placebem kontrolovaných klinických studiích monoterapie u velké depresivní poruchy byla souhrnná incidence extrapyramidových symptomů 5,4 % u kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním a 3,2 % u placebo. V krátkodobé, placebem kontrolované klinické studii monoterapie u starších pacientů s velkou depresivní poruchou byla souhrnná incidence extrapyramidových symptomů 9,0 % u kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním a 2,3 % u placebo. U bipolární deprese i velké depresivní poruchy nepřekročila incidence jednotlivých nežádoucích účinků (např. akatázie, extrapyramidová porucha, třes,

dyskineze, dystonie, neklid, mimovolní svalové kontrakce, psychomotorická hyperaktivita a svalová rigidita) 4 % v žádné terapeutické skupině.

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

V 6týdenní randomizované studii s lithiem a kvetiapiinem v porovnání s placebem a kvetiapiinem u dospělých pacientů s akutní mánií se ukázalo, že kombinace kvetiapiinu s lithiem vede k více nežádoucím účinkům (63 % versus 48 % u kvetiapiinu v kombinaci s placebem). Bezpečnostní výsledky ukázaly vyšší incidenci extrapyramidových symptomů, které byly hlášeny u 16,8 % pacientů ve skupině s přidaným lithiem a 6,6 % ve skupině s přidaným placebem. Většinou se jednalo o třes hlášený u 15,6 % pacientů ve skupině s přidaným lithiem a 4,9 % ve skupině s přidaným placebem. Incidence somnolence byla vyšší ve skupině s kvetiapiinem a přidaným lithiem (12,7 %) v porovnání s kvetiapiinem a přidaným placebem (5,5 %). Kromě toho vyšší procento pacientů léčených ve skupině s přidaným lithiem (8,0 %) zaznamenalo nárůst tělesné hmotnosti ( $\geq 7$  %) na konci léčby v porovnání s pacienty ve skupině s přidaným placebem (4,7 %).

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

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

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

Léčba kvetiapiinem byla spojována s na dávce závislým snížením hladin hormonů štítné žlázy. Incidence posunů TSH byla 3,2 % u kvetiapiinu versus 2,7 % u placeba. Incidence recipročních, potenciálně klinicky signifikantních posunů T3 a T4 a TSH byla v těchto studiích vzácná a pozorované změny v hladinách hormonů štítné žlázy nebyly spojené s klinicky symptomatickou hypotyreózou. Snížení celkového a volného T4 bylo nejvyšší v prvních šesti týdnech léčby kvetiapiinem bez dalšího poklesu během dlouhodobé léčby. Asi u 2/3 všech případů bylo vysazení kvetiapiinu spojeno s obratem vlivu na celkový a volný T4, bez ohledu na délku léčby.

### Katarakta/zákal oční čočky

V klinických studiích hodnotících kataraktogenní potenciál kvetiapinu (200-800 mg/den) ve srovnání s risperidonem (2 až 8 mg/den) při léčbě pacientů se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou nebyl v procentu pacientů se zvýšenou opacitou čočky kvetiapin (4 %) horší než risperidon (10 %) v dávkách u pacientů exponovaných léčbě nejméně 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 10-17 let). Okolo 45 % pacientů mělo další diagnózu ADHD. Navíc probíhala 6týdenní placebem kontrolovaná studie léčby schizofrenie (n = 222 pacientů ve věku 13-17 let). Z obou studií byli vyloučeni pacienti, u nichž bylo známo, že nereagují na kvetiapin. Léčba kvetiapinem byla zahájena dávkou 50 mg/den a druhý den zvýšena 100 mg/den; následně byla dávka titrována k cílové dávce (mánie 400-600 mg/den; schizofrenie 400-800 mg/den) zvyšováním o 100 mg/den podáváno dvakrát až třikrát denně.

Ve studii mánie byl rozdíl měřený metodou nejmenších čtverců v průměrné změně od počátečního stavu v YMRS celkové skóre (aktivní minus placebo) -5,21 pro kvetiapin 400 mg/den a -6,56 pro kvetiapin 600 mg/den. Výskyt odpovědi (YMRS zlepšení  $\geq 50$  %) byl 64 % pro kvetiapin 400 mg/den, 58 % pro 600 mg/den a 37 % u placeba.

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

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

Nejsou dostupné údaje o udržení účinnosti nebo prevenci recidivy v této věkové kategorii.

#### Klinická bezpečnost

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

#### Dlouhodobá bezpečnost

26týdenní otevřené prodloužení akutních studií (n= 380 pacientů) s flexibilními dávkami kvetiapinu 400-800 mg/den poskytlo dodatečná bezpečnostní data. U dětí a dospívajících bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku a zvýšená chuť k jídlu, extrapyramidové příznaky a zvýšení sérového prolaktinu byly u dětí a dospívajících hlášeny s vyšší frekvencí než u dospělých pacientů (viz body 4.4 a 4.8).

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 kvetiapiinem po dobu alespoň 26 týdnů splnilo toto kritérium.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

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

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

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

### Distribuce

Kvetiapiin se přibližně z 83 % váže na plazmatické bílkoviny.

### Biotransformace

Kvetiapiin se intenzivně metabolizuje v játrech, po podání radioaktivně značeného kvetiapiinu je možno v moči nebo stolici nalézt méně než 5 % původní sloučeniny v nezměněné formě. *In vitro* výzkumy zjistily, že CYP3A4 je primární enzym odpovědný za metabolismus kvetiapiinu, zprostředkovaný cytochromem P450. Norkvetiapiin je primárně tvořen a eliminován prostřednictvím CYP3A4.

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

### Eliminace

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

### Zvláštní populace

### *Pohlaví*

Farmakokinetika kvetiapinu je stejná u mužů i u žen.

### *Starší pacienti*

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

### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů 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 pacientů se známou poruchou funkce jater (stabilizovaná alkoholická jaterní cirhóza). Vzhledem k tomu, že kvetiapin je metabolizován v játrech, lze očekávat zvýšení plazmatických hladin přípravku u pacientů s poruchou funkce jater. U těchto pacientů může být 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 ustálené 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<sub>max</sub> byla u dětí při horní hranici rozmezí pozorovaného u dospělých.

AUC a C<sub>max</sub> aktivního metabolitu, norkvetiapinu, byly vyšší, asi o 62 %, resp. 49 % u dětí (10-12 let) a o 28 %, resp. 14 % u dospívajících (13-17 let) ve srovnání s dospělými.

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

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

V sérii studií na genotoxicitu v podmínkách *in vitro* a *in vivo* nebyly zjištěny genotoxické vlastnosti.

U laboratorních zvířat byly při klinicky relevantní úrovni expozice pozorovány následující rozdíly, které dosud nebyly v dlouhodobých klinických studiích potvrzeny:

U potkanů byla zjištěna pigmentová depozita ve štítné žláze, u opic rodu *Cynomolgus* byla pozorována hypertrofie folikulárních buněk štítné žlázy, snížení koncentrace T<sub>3</sub> v plazmě, snížení koncentrace hemoglobinu a snížení leukocytů a erytrocytů. 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 člověka při maximální terapeutické dávce. Relevance těchto nálezů pro člověka není známa.

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

*Jádro:*

kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu (1:1) typ A  
laktóza  
mikrokrytalická maltóza  
magnesium-stearát  
mastek

*Potahová vrstva:*

kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu (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 obsahující příslušný počet bílých neprůhledných PVC/PCTFE-Al blistrů a příbalovou informaci

Balení:

Questax Prolong 200 mg: 10, 30, 50, 60, 100 a 180 tablet  
Questax Prolong 300 mg: 10, 30, 50, 60, 100 a 180 tablet  
Questax Prolong 400 mg: 10, 30, 50, 60, 100 a 180 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Žádné zvláštní požadavky.

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

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.,  
náměstí Republiky 1078/1, 110 00 Praha 1 - Nové Město, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Questax Prolong 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 68/438/18-C

Questax Prolong 300 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 68/439/18-C

Questax Prolong 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 68/440/18-C

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

Datum první registrace: 13. 3. 2019

Datum posledního prodloužení registrace: 13. 10. 2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

31. 10. 2024