

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Derin Prolong 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Derin Prolong 300 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Derin Prolong 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Derin Prolong 200 mg: Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje quetiapinum 200 mg (jako quetiapini fumaras).

Pomocná látka se známým účinkem: 56 mg laktosy (bezvodé) v jedné tabletě.

Derin Prolong 300 mg: Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje quetiapinum 300 mg (jako quetiapini fumaras).

Pomocná látka se známým účinkem: 85 mg laktosy (bezvodé) v jedné tabletě.

Derin Prolong 400 mg: Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje quetiapinum 400 mg (jako quetiapini fumaras).

Pomocná látka se známým účinkem: 113 mg laktosy (bezvodé) v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Tableta s prodlouženým uvolňováním

200 mg: bílá až téměř bílá, podlouhlá, bikonvexní tableta délky 15,2 mm, šířky 7,7 mm a výšky 4,8 mm, s vyraženým nápisem „200“ na jedné straně.

300 mg: bílá až téměř bílá, podlouhlá, bikonvexní tableta délky 18,2 mm, šířky 8,2 mm a výšky 5,4 mm, s vyraženým nápisem „300“ na jedné straně.

400 mg: bílá až téměř bílá, podlouhlá, bikonvexní tableta délky 20,7 mm, šířky 10,2 mm a výšky 6,3 mm, s vyraženým nápisem „400“ na jedné straně.

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

Přípravek Derin 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 kvetiapiinem
- 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 kvetiapiinu (viz bod 4.4).

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Pro každou indikaci existují jiná dávkovací schémata. Je tedy třeba zajistit, aby pacienti dostali jasné informace o dávkování vhodné pro jejich stav.

Tento přípravek není určen k zahájení léčby, pokud je potřeba podat dávku nižší než 200 mg.

### Dospělí

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

Derin 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. K udržovací léčbě schizofrenie není třeba dávku dále upravovat.

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

Derin 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 by měly být zahajovány lékařem, který má zkušenosti s léčbou bipolární poruchy. V případě pochybností o snášenlivosti u jednotlivých pacientů bylo v klinických studiích prokázáno, že lze uvažovat o snížení dávky až na minimální dávku 200 mg.

#### *Prevence rekurence bipolární poruchy*

Při prevenci rekurence manické, smíšené nebo depresivní epizody u bipolární poruchy by pacienti, kteří odpovídali na léčbu přípravkem Derin 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)*

Derin 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 krátkodobých monoterapeutických studiích.

Při vyšším dávkování může být zvýšené riziko projevů nežádoucích účinků. Lékař by měl 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.

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

K dosažení vhodnějšího dávkovacího režimu u pacientů, kteří jsou v současné době léčeni kvetiapiinem s okamžitým uvolňováním v rozdělené denní dávce, lze tyto pacienty převést na Derin 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 Derin Prolong starším lidem, zejména při úvodní titraci dávky. Dávku přípravku Derin Prolong je třeba zvyšovat pomaleji a celková denní terapeutická dávka má být nižší než u mladších osob. Průměrná plazmatická clearance kvetiapiinu je u starších pacientů o 30 až 50 % nižší než u mladších pacientů. Úvodní dávka u starších pacientů by měla být 50 mg/den. Dávku lze zvyšovat o 50 mg/den až 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.

#### Pediatrická populace

Nedoporučuje se podávat přípravek Derin 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

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

#### Způsob podání

Přípravek Derin 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.

Kontraindikováno je také současné podávání inhibitorů cytochromu P450 3A4, jako jsou inhibitory HIV proteáz, azolová antimykotika, erythromycin, klarithromycin a nefazodon (viz bod 4.5).

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

Vzhledem k tomu, že přípravek Derin Prolong má několik indikací, je třeba zvážit bezpečnostní profil přípravku s ohledem na individuální diagnózu pacienta 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 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.

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

#### Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení

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

Kromě toho by měl lékař zvážit možné riziko příhod souvisejících se sebevraždou 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, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představitosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu 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 jakékoli zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s těžkou depresivní epizodou v rámci bipolární poruchy léčených kvetiapinem bylo u mladých dospělých pacientů (mladších než 25 let) pozorováno zvýšené riziko příhod spojených se sebevraždou ve srovnání s placebem (3,0 % oproti 0 %). V klinických studiích u pacientů s MDD byl výskyt sebevražedného chování pozorovaný u mladých dospělých pacientů (mladších než 25 let) 2,1 % (3/144) pro kvetiapin a 1,3 % (1/75) pro placebo. Populační retrospektivní studie kvetiapinu v léčbě pacientů s velkou depresivní poruchou ukázala zvýšené riziko sebepoškozování a sebevraždy u pacientů ve věku 25 až 64 let bez anamnézy sebepoškozování při užívání kvetiapinu současně s dalšími antidepresivy.

#### Metabolické riziko

Vzhledem k pozorovaným rizikům zhoršování metabolického profilu zahrnujícím změny tělesné hmotnosti, glykémii (viz hyperglykémie) a lipidy pozorované v klinických studiích, je třeba vyšetřit metabolické parametry

na počátku léčby a změny těchto parametrů pravidelně kontrolovat v průběhu léčby. Zhoršení těchto parametrů by mělo být adekvátně klinicky řešeno (viz též bod 4.8).

#### Extrapyramidové symptomy

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

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

#### Tardivní dyskineze

Pokud se objeví známky a příznaky tardivní dyskineze, je třeba snížit dávku kvetiapinu nebo léčbu přerušit. Příznaky tardivní dyskineze se mohou zhoršit nebo dokonce objevit až po přerušení 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 těžkou depresivní poruchou byly tyto příznaky pozorovány první 3 dny léčby a byly většinou mírné až střední intenzity. Pacienti s významnými projevy somnolence mohou vyžadovat 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 starší populace. 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. U pacientů souběžně léčených léky tlumícími centrální nervový systém a s anamnézou nebo rizikem spánkové apnoe, např. pacientů s nadváhou/obezitou či u mužů, má být kvetiapin používán s opatrností.

#### Epileptické záchvaty

V kontrolovaných klinických studiích nebyl zjištěn rozdíl v incidenci záchvatů mezi pacienty léčenými kvetiapinem a placebem. Nejsou dostupné údaje o výskytu epileptických záchvatů u pacientů s anamnézou epilepsie. 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.

#### 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 peregistračního sledování byly některé případy fatální. Možnými rizikovými faktory pro vznik neutropenie jsou: již existující nízký počet leukocytů 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 menším než  $1,0 \times 10^9/l$ . 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 měla by 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 leukocytů a určit absolutní počet neutrofilů, zvláště pokud neexistují jiné predisponující faktory.

#### Anticholinergní (muskarinové) účinky

Norkvetiapiin, aktivní metabolit kvetiapiinu, má střední až vysokou afinitu k několika subtypům muskarinových receptorů. To přispívá k nežádoucím účinkům odpovídajícím anticholinergním účinkům při podávání kvetiapiinu v doporučených dávkách, je-li používán souběžně s jinými léky s anticholinergními účinky, a v případě předávkování. Kvetiapiin má být používán s opatrností u pacientů léčených přípravky s anticholinergními (muskarinovými) účinky. Kvetiapiin má být používán s opatrností u pacientů se současnou diagnózou či předchozí anamnézou retence moči, klinicky signifikantní hypertrofie prostaty, obstrukce střeva či podobných stavů, zvýšeného nitroočního tlaku nebo glaukomu s úzkým úhlem (viz body 4.5, 4.8, 4.9 a 5.1).

#### Interakce

Viz také bod 4.5.

Současné užívání kvetiapiinu se silnými induktory jaterních enzymů, jako je karbamazepin nebo fenytoin, značně snižuje plazmatické koncentrace kvetiapiinu, což může ovlivnit účinnost terapie kvetiapiinem. U pacientů užívajících induktory jaterních enzymů by měla být léčba kvetiapiinem zahájena pouze tehdy, rozhodne-li lékař, že prospěch léčby kvetiapiinem převáží nad riziky vysazení induktorů jaterních enzymů. Je důležité, aby jakákoli změna týkající se induktoru byla postupná, a je-li třeba, aby byl nahrazen látkou neindukující jaterní enzymy (např. natrium-valproát).

#### Tělesná hmotnost

Zvýšení tělesné hmotnosti bylo hlášeno u pacientů, kteří byli léčeni kvetiapiinem. Zvýšení tělesné hmotnosti by mělo být sledováno a adekvátně klinicky řešeno v souladu s platnými doporučeními pro antipsychotika (viz body 4.8 a 5.1).

#### Hyperglykémie

Vzácně byla hlášena hyperglykémie a/nebo exacerbace diabetu občas spojené s ketoacidózou nebo kómatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.8). V některých případech bylo předtím pozorováno zvýšení tělesné hmotnosti, což může být predisponující faktor. Doporučuje se odpovídající klinické monitorování v souladu s platnými antipsychotickými doporučeními. U pacientů léčených jakýmkoli antipsychotikem, včetně kvetiapiinu, by měly být sledovány příznaky hyperglykémie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) a pacienti s diabetes mellitus nebo s rizikovými faktory pro diabetes mellitus mají být pravidelně kontrolováni kvůli možnému zhoršení kontroly glykémie. Tělesná hmotnost má být pravidelně monitorována.

#### Lipidy

V klinických studiích s kvetiapiinem bylo pozorováno zvýšení triglyceridů, LDL a celkového cholesterolu a snížení HDL cholesterolu (viz bod 4.8). Změny hladin lipidů mají být řešeny příslušně podle klinického stavu.

### Prodloužení QT intervalu

V klinických studiích a při použití v souladu s SmPC nebyl kvetiapin spojen s perzistentním zvýšením absolutního QT intervalu. V postmarketingovém sledování bylo hlášeno prodloužení QT intervalu u kvetiapinu v terapeutických dávkách (viz bod 4.8) a při předávkování (viz bod 4.9). Jako u jiných antipsychotik je třeba opatrnosti při předepisování kvetiapinu pacientům s kardiovaskulárním onemocněním nebo prodloužením QT intervalu v rodinné anamnéze. Opatrnosti je také třeba, pokud je kvetiapin předepisován buď s léky, o kterých je známo, že prodloužují QT interval, nebo současně s neuroleptiky, zvláště u starších osob, u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu, městnavým srdečním selháním, srdeční hypertrofií, hypokalemií nebo hypomagnesemií (viz bod 4.5).

### Kardiomyopatie a myokarditida

V klinických studiích a v průběhu peregistračního sledování byly hlášeny případy kardiomyopatie a myokarditidy, ovšem kauzální vztah s kvetiapinem nebyl prokázán. Léčbu kvetiapinem u pacientů s podezřením na kardiomyopatii nebo myokarditidu je třeba přehodnotit.

### Závažné kožní nežádoucí účinky

Během léčby kvetiapinem byly velmi vzácně hlášeny závažné nežádoucí kožní reakce (SCARs) zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) a lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. SCARs se obvykle projevují jako kombinace následujících symptomů: rozsáhlá kožní vyrážka nebo exfoliativní dermatitida, horečka, lymfadenopatie a někdy eosinofilie. Pokud se objeví známky a symptomy nasvědčující těmto závažným kožním reakcím, kvetiapin má být okamžitě vysazen a má být zvážena alternativní léčba.

### Vysazení

Po náhlém vysazení kvetiapinu byly popsány akutní symptomy z vysazení zahrnující insomnií, nauzeu, bolest hlavy, průjem, zvracení, závratě a podrážděnost. Doporučuje se postupné vysazování po dobu nejméně jednoho až dvou týdnů (viz bod 4.8).

### Starší pacienti s psychózou související s demencí

Kvetiapin není schválen k léčbě pacientů s psychózou související s demencí.

V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích u populace s demencí při použití některých atypických antipsychotik bylo pozorováno přibližně trojnásobně vyšší riziko cerebrovaskulárních nežádoucích účinků. Mechanismus pro toto zvýšené riziko není znám. Zvýšené riziko nelze vyloučit ani u jiných antipsychotik nebo jiné populace pacientů. Kvetiapin má být používán s opatrností u pacientů s rizikovými faktory cévní mozkové příhody.

Při metaanalýze atypických antipsychotik bylo hlášeno, že starší pacienti s psychózou související s demencí mají ve srovnání s placebem zvýšené riziko úmrtí. Ve dvou desetitýdenních, placebem kontrolovaných studiích s kvetiapinem u stejné populace pacientů (n=710); průměrný věk: 83 roků; rozmezí: 56-99 let) však byla incidence mortality u pacientů léčených kvetiapinem 5,5 % ve srovnání s 3,2 % u skupiny s placebem. Pacienti v těchto klinických studiích zemřeli z různých příčin, které byly konzistentní s očekáváními u této populace.

### Starší pacienti s Parkinsonovou chorobou (PD)/parkinsonismem

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

### Dysfagie

Při léčbě kvetiapinem byla hlášena dysfagie (viz bod 4.8). Kvetiapin má být používán s opatrností u pacientů s rizikem aspirační pneumonie.

### Zácpa a střevní obstrukce

Zácpa je rizikovým faktorem pro intestinální obstrukci. U kvetiapinu byla hlášena zácpa a obstrukce střeva (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 během postmarketingového sledování byla hlášena pankreatitida. V postmarketingových hlášeních, ačkoli ne všechny případy byly komplikovány rizikovými faktory, mnoho pacientů vykazovalo faktory, u kterých je známo, že jsou spojeny s pankreatitidou, jako jsou zvýšená hladina triglyceridů (viz bod 4.4), žlučové kameny a konzumace alkoholu.

### Další informace

Údaje o použití kvetiapinu v kombinaci s divalproxem či lithiem u akutní středně závažné či závažné manické epizody jsou omezené, nicméně kombinovaná terapie byla dobře tolerována (viz body 4.8 a 5.1). Údaje ukázaly aditivní účinek ve 3. týdnu.

### Nesprávné použití a zneužívání

Byly hlášeny případy nesprávného používání a zneužívání. Při předepisování kvetiapinu pacientům s anamnézou alkoholismu či zneužívání léků je zapotřebí opatrnost.

### Laktosa

Derin 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 nervovou soustavu je třeba zvláštní opatrnosti při podávání kvetiapinu v kombinaci s jinými centrálně působícími léčivými přípravky a s alkoholem.

Opatrnosti je zapotřebí při léčbě pacientů léčených jinými léky s anticholinergními (muskarinovými) účinky (viz bod 4.4).

Cytochrom P450 (CYP) 3A4 je enzym, který je v první řadě odpovědný za metabolismus kvetiapinu zprostředkovaného cytochromem P450. V interakční studii se zdravými dobrovolníky způsobilo konkomitantní podávání kvetiapinu (v dávce 25 mg) s ketokonazolem, inhibítorem CYP3A4, pěti až osminásobné zvýšení AUC kvetiapinu. Na základě tohoto je konkomitantní použití kvetiapinu s inhibitory CYP3A4 kontraindikováno. Rovněž se nedoporučuje konzumovat grepovou šťávu v průběhu terapie kvetiapinem.

V klinickém hodnocení u pacientů s opakovanými dávkami pro stanovení farmakokinetiky kvetiapinu podávaného před léčbou a v průběhu léčby karbamazepinem (známý induktor jaterních enzymů) zvýšilo současné podávání karbamazepinu signifikantně clearance kvetiapinu. Toto zvýšení clearance snížilo systémovou expozici kvetiapinu (měřeno jako AUC) na průměrně 13 % expozice při podávání kvetiapinu samotného, ačkoli u některých pacientů byl pozorován větší účinek. V důsledku této interakce se mohou vyskytnout nižší plazmatické koncentrace, které mohou ovlivnit účinnost léčby kvetiapinem.

Souběžné podávání kvetiapinu s fenytoinem (dalším mikrosomálním induktorem enzymů) vedlo ke značnému zvýšení clearance kvetiapinu přibližně o 450 %. U pacientů léčených induktory jaterních enzymů smí léčba kvetiapinem začít pouze za předpokladu, že prospěch léčby kvetiapinem převáží riziko z přerušování léčby



induktorem jaterních enzymů. Je důležité, aby jakákoli změna v léčbě induktory jaterních enzymů byla postupná a pokud je to nutné, lék může být nahrazen jiným, který jaterní enzymy neindukuje (např. natrium-valproát), viz také bod 4.4.

Farmakokinetika kvetiapinu nebyla významně změněna při současném užívání antidepresiva imipraminu (známý inhibitor CYP2D6) nebo fluoxetinu (známý inhibitor CYP3A4 a CYP2D6).

Farmakokinetika kvetiapinu nebyla významně změněna při současném užívání antipsychotika risperidonu nebo haloperidolu. Současné užívání kvetiapinu s thioridazinem vyvolalo zvýšení clearance kvetiapinu přibližně o 70 %.

Farmakokinetika kvetiapinu nebyla změněna při současném užívání s cimetidinem.

Farmakokinetika lithia nebyla změněna při současném užívání s kvetiapinem.

V 6týdenní, randomizované studii lithia a kvetiapinu v porovnání s placebem a kvetiapinem u dospělých pacientů s akutní mánií byla pozorována zvýšená incidence extrapyramidových příhod (zejména třesu), somnolence a nárůstu tělesné hmotnosti ve skupině s přidáním lithiem v porovnání se skupinou s přidáním placebem (viz bod 5.1).

Farmakokinetika natrium-valproátu ani kvetiapinu nebyla klinicky významně změněna při jejich současném užívání. Retrospektivní studie u dětí a dospívajících užívajících valproát, kvetiapin či obě látky, zjistila vyšší incidenci leukopenie a neutropenie ve skupině s kombinovanou léčbou v porovnání se skupinami léčenými monoterapií.

S léčivými přípravky běžně užívanými při kardiovaskulárních onemocněních nebyly žádné interakční studie prováděny.

Opatrnosti je třeba, pokud je kvetiapin podáván současně s léčivými přípravky, které jsou známy tím, že způsobují poruchu rovnováhy elektrolytů nebo prodlužují QT interval.

U pacientů užívajících kvetiapin byly hlášeny falešně pozitivní výsledky v enzymovém imunologickém testu na methadon a tricyklická antidepresiva. Doporučuje se potvrzení sporných výsledků imunologických vyšetření vhodnou chromatografickou technikou.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

#### *První trimestr*

Středně velké množství publikovaných údajů o použití v průběhu těhotenství (tj. výsledek od 300 - 1000 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 po porodu i v závažnosti. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Proto by měli být novorozenci pečlivě monitorováni.

### Kojení

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

#### Fertilita

Vliv kvetiapinu na plodnost u člověka nebyl hodnocen. U laboratorních potkanů byly zanzamenány 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 svým primárním účinkům na centrální nervový systém může mít kvetiapin vliv na aktivity, které vyžadují pozornost. Proto musí být pacienti varováni, aby neřídili ani neovládali stroje do té doby, než se projeví jejich individuální odpověď na léčbu.

### 4.8 Nežádoucí účinky

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

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

Výskyt nežádoucích účinků spojených s léčbou kvetiapinem je uveden níže v tabulce (tabulka 1) podle systému doporučeného organizací „Council for International Organizations of Medical Sciences“ (CIOMS III Working Group; 1995).

#### **Tabulka 1 Nežádoucí účinky spojené s léčbou kvetiapinem**

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

<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>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Snížený hemoglobin <sup>22</sup>	Leukopenie <sup>1, 28</sup> , snížený počet neutrofilů, zvýšení eosinofilů <sup>27</sup>	Neutropenie <sup>1</sup> , trombocytopenie, anémie, snížený počet trombocytů <sup>13</sup>	Agranulocytóza <sup>26</sup>		
<i>Poruchy imunitního systému</i>			Hypersenzitivita (včetně alergických kožních reakcí)		Anafylaktická reakce <sup>5</sup>	
<i>Endokrinní poruchy</i>		Hyperprolaktinémie <sup>15</sup> , snížení	Snížení volného T <sub>3</sub> <sup>24</sup> ,		Nepřiměřená sekrece antidiuretic	

		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>	hypotyreóza <sup>21</sup>		kého hormonu	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Vzestup sérových triglyceridů <sup>10, 30</sup> Vzestup celkového cholesterolu (zvláště LDL cholesterolu) <sup>11, 30</sup> Snížení HDL cholesterolu <sup>17, 30</sup> , zvýšení tělesné hmotnosti <sup>8, 30</sup>	Zvýšená chuť k jídlu, zvýšená hladina glukosy až na úroveň hyperglykemie <sup>6, 30</sup>	Hyponatrémie <sup>19</sup> , diabetes mellitus <sup>1,5</sup> Exacerbace již existujícího diabetu	Metabolický syndrom <sup>29</sup>		
<i>Psychiatrické poruchy</i>		Abnormální sny a noční můry, sebevražedné myšlenky a sebevražedné chování <sup>20</sup>		Somnambulismus a podobné reakce, jako je mluvení ze spaní a noční jedlctví		
<i>Poruchy nervového systému</i>	Závratě <sup>4, 16</sup> , somnolence <sup>2,16</sup> , bolest hlavy, extrapyramidové symptomy <sup>1, 21</sup>	Dysartrie	Epileptické záchvaty <sup>1</sup> , syndrom neklidných nohou, tardivní dyskineze <sup>1, 5</sup> , synkopa <sup>4,16</sup>			
<i>Srdeční poruchy</i>		Tachykardie <sup>4</sup> , Palpitace <sup>23</sup>	Prodloužení intervalu QT <sup>1,12, 18</sup> bradykardie <sup>32</sup>			
<i>Poruchy oka</i>		Rozmazané vidění				
<i>Cévní poruchy</i>		Ortostatická hypotenze <sup>4,16</sup>		Žilní tromboembolismus <sup>1</sup>		Cévní mozková příhoda <sup>33</sup>
<i>Respirační, hrudní a</i>		<i>Dušnost</i> <sup>23</sup>	<i>Rinitida</i>			

<i>mediastinální poruchy</i>						
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	<i>Sucho v ústech</i>	<i>Zácpa, dyspepsie, zvracení<sup>25</sup></i>	<i>Dysfagie<sup>7</sup></i>	<i>Pankreatitida<sup>1</sup>, intestinální obstrukce/ileus</i>		
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		<i>Zvýšení sérové alaninaminotransferázy (ALT)<sup>3</sup>, zvýšení gamaglutamyltransferázy<sup>3</sup></i>	<i>Zvýšení sérové aspartátaminotransferázy (AST)<sup>3</sup></i>	<i>Žloutenka<sup>5</sup>, Hepatitida</i>		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>					<i>Angioedém<sup>5</sup>, Stevens-Johnsonův syndrom<sup>5</sup></i>	<i>Toxická epidermální nekrolýza, multiformní erytém, Poléková vyrážka s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS)</i>
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>					<i>Rhabdomyolýza</i>	
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>			<i>Retence moči</i>			
<i>Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím</i>						<i>Syndrom z vysazení léku u novorozenců<sup>31</sup></i>
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>			<i>Sexuální dysfunkce</i>	<i>Priapismus, galaktorea, zvětšení prsů, poruchy menstruace</i>		
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	<i>Symptomy z vysazení/přerušení léčby<sup>1,9</sup></i>	<i>Mírná astenie, periferní edém,</i>		<i>Neuroleptický maligní syndrom<sup>1</sup>, hypotermie</i>		

		podrážděnos t, pyrexie				
Vyšetření				Zvýšení kreatinfosfoki názy v krvi <sup>14</sup>		

- (1) Viz bod 4.4.
- (2) Obvykle během prvních dvou týdnů léčby se může vyskytnout somnolence, která zpravidla při dalším podávání kvetiapinu ustoupí.
- (3) U některých pacientů, kterým byl podáván kvetiapin, bylo pozorováno asymptomatické zvýšení (kdykoliv změna z normálu na > 3x ULN) hladin sérových transamináz (ALT, AST) nebo gama-GT. Zvýšené hodnoty byly obvykle reverzibilní s pokračující léčbou kvetiapinem.
- (4) Kvetiapin může, stejně jako jiná antipsychotika, která blokují alfa 1-adrenergní receptory, často vyvolat ortostatickou hypotenzi spojenou se závratěmi, tachykardií a u některých pacientů synkopou, zejména během úvodního období titrace dávky (viz bod 4.4).
- (5) Odhad výskytu těchto nežádoucích účinků je založen pouze na postmarketinkových údajích.
- (6) Glukosa v krvi nalačno  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7$  mmol/l) nebo glukosa v krvi po jídle  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l) přinejmenším v jednom případě
- (7) Zvýšení počtu případů dysfagie u kvetiapinu oproti placebo byl pozorován pouze v klinických studiích u bipolární deprese
- (8) Založeno na více než 7% zvýšení tělesné hmotnosti oproti výchozí hmotnosti. Vyskytuje se převážně v prvních týdnech léčby u dospělých.
- (9) Následující symptomy z vysazení byly nejčastěji pozorovány v akutních, placebem kontrolovaných klinických studiích monoterapie, které hodnotily příznaky z vysazení: insomnie, nauzea, bolest hlavy, průjem, zvracení, závratě a podrážděnost. Po 1 týdnu po vysazení výskyt těchto nežádoucích účinků významně poklesl.
- (10) Triglyceridy  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) - (pacienti  $\geq 18$  let) nebo  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) - (pacienti  $< 18$  let) přinejmenším v jednom případě.
- (11) Cholesterol  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) - (pacienti  $\geq 18$  let) nebo  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) - (pacienti  $< 18$  let) přinejmenším v jednom případě. Zvýšení hladiny LDL cholesterolu o  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l) bylo pozorováno velmi často. Průměrná změna mezi pacienty s tímto zvýšením byla 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).
- (12) Viz text níže.
- (13) Trombocyty  $\leq 100 \times 10^9/l$  přinejmenším v jednom případě.
- (14) Založeno na hlášení nežádoucích účinků z klinických studií - zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, které nebylo spojeno s neuroleptickým maligním syndromem.
- (15) Hladiny prolaktinu (pacienti  $> 18$  let):  $> 20$   $\mu$ g/l ( $> 869,56$  pmol/l) muži;  $> 30$   $\mu$ g/l ( $> 1304,34$  pmol/l) ženy kdykoliv.
- (16) Může vest k pádům.
- (17) HDL cholesterol:  $< 40$  mg/dl (1,025 mmol/l) muži;  $< 50$  mg/dl (1,282 mmol/l) ženy kdykoliv.
- (18) Incidence pacientů se změnou QT intervalu z  $< 450$  ms na  $\geq 450$  ms, s  $\geq 30$  ms zvýšením. V placebem kontrolovaných studiích s kvetiapinem byla průměrná změna a incidence pacientů s klinicky významnou změnou podobná mezi kvetiapinem a placebem.
- (19) Změna z  $> 132$  mmol/l na  $\leq 132$  mmol/l v nejméně jednom případě.
- (20) Případy sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování byly hlášeny v průběhu terapie kvetiapinem nebo krátce po ukončení léčby (viz body 4.4 a 5.1).
- (21) Viz bod 5.1.
- (22) K poklesu hemoglobinu na  $\leq 13$  g/dl (8,07 mmol/l) u mužů,  $\leq 12$  g/dl (7,45 mmol/l) u žen v nejméně jednom případě došlo u 11 % pacientů léčených kvetiapinem ve všech studiích, včetně otevřených rozšíření. Průměrné maximální snížení hemoglobinu bylo u těchto pacientů kdykoliv -1,50 g/dl.
- (23) Tato hlášení se často vyskytovala u pacientů trpících tachykardií, závratí, ortostatickou hypotenzí, a/nebo se základním srdečním/respiračním onemocněním.

- (24) Na základě posunu od normálních výchozích hodnot k potenciálně klinicky významným hodnotám kdykoliv ve všech studiích. Posuny v celkovém T4, volném T4, celkovém T3 a volném T3 jsou definovány jako  $< 0,8 \times \text{LLN}$  (pmol/l) a posun v TSH jako  $> 5 \text{ mIU/l}$  kdykoli.
- (25) Založena na zvýšené míře zvracení u starších pacientů ( $\geq 65$  let).
- (26) Na základě posunu od výchozích hodnot  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  na  $< 0,5 \times 10^9/l$  kdykoliv ve všech studiích a na základě pacientů se závažnou neutropenií ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) a infekcí během všech klinických studií kvetiapinu (viz bod 4.4).
- (27) Na základě posunu od normálních výchozích hodnot k potenciálně klinicky významným hodnotám kdykoliv ve všech studiích. Posuny v eosinofilech jsou definovány jako  $> 1 \times 10^9$  buněk/l kdykoliv.
- (28) Na základě posunu od normálních výchozích hodnot k potenciálně klinicky významným hodnotám kdykoliv ve všech studiích. Posuny v leukocytech jsou definovány jako  $< 3 \times 10^9$  buněk/l kdykoliv.
- (29) Na základě hlášení nežádoucího účinku metabolický syndrom ze všech klinických studií s kvetiapinem.
- (30) U některých pacientů bylo v klinických studiích pozorováno zhoršení více než jednoho metabolického faktoru – tělesné hmotnosti, hladiny glukosy a lipidů v krvi (viz bod 4.4).
- (31) Viz bod 4.6.
- (32) Může se vyskytnout při nebo krátce po zahájení léčby a je spojena s hypotenzí a/nebo synkopou. Četnost je založena na hlášení nežádoucího účinku bradykardie a souvisejících příhod ve všech klinických studiích kvetiapinu.
- (33) Na základě jedné retrospektivní nerandomizované epidemiologické studie.

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

#### Pediatrická populace

Stejně nežádoucí účinky jako popsané u dospělých výše by měly být uvažovány pro děti a dospívající. Následující tabulka shrnuje nežádoucí účinky, které se vyskytují s vyšší frekvencí v kategorii dětí a dospívajících (10 až 17 let) než u dospělé populace nebo nežádoucí účinky, které nebyly u dospělé populace identifikovány.

#### **Tabulka 2: Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících spojené s léčbou kvetiapinem, které se vyskytují s vyšší frekvencí než u dospělých, nebo které nebyly u dospělé populace zaznamenány**

Četnosti nežádoucích účinků jsou vyjádřeny následovně: Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>
Endokrinní poruchy	Zvýšení hladiny 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>

- 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 kdykoliv. Méně než 1 % pacientů zaznamenalo zvýšení hladiny prolaktinu na  $> 100 \mu\text{g/l}$ .
- Založeno na změně nad klinicky signifikantní hranici (podle kritérií National Institute of Health) nebo zvýšení  $> 20 \text{ mmHg}$  u systolického nebo  $> 10 \text{ mmHg}$  u diastolického tlaku kdykoliv ve dvou akutních (3-6 týdnů) placebem kontrolovaných studiích u dětí a dospívajících.
- Poznámka: Frekvence je shodná s pozorovanou u dospělých, ale podrážděnost může být u dětí a dospívajících asociována s odlišnými klinickými aspekty oproti dospělým.

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**

### Symptomy

Obecně odpovídaly hlášené známky a symptomy vystupňování známých farmakologických účinků léčivé látky, tj. ospalosti a sedace, tachykardie, hypotenze a anticholinergní účinky.

Předávkování může vyvolat prodloužení intervalu QT, křeče, status epilepticus, rhabdomyolýzu, respirační depresi, retenci moči, zmatenost, delirium a/nebo agitovanost, kóma a úmrtí.

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

Pro kvetiapiin není k dispozici žádné specifické antidotum. V případě vážných příznaků je třeba vždy vzít v úvahu možnost současné intoxikace několika léky a doporučují se postupy intenzivní péče, včetně zajištění a udržování dýchání, zabezpečení adekvátního přísunu kyslíku a ventilace a monitorování a podpora kardiovaskulárního systému.

Podle literárních zdrojů mohou být agitovaní pacienti v deliriu a s jasným cholinergním 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. Fysostigmin nelze použít v případě arytmie, jakékoliv srdeční blokády nebo rozšíření komplexu QRS.

Vzhledem k tomu, že 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.

V případě předávkování kvetiapiinem by refrakterní hypotenze měla být léčena vhodnými opatřeními, jako jsou nitrožilní tekutiny a/nebo sympatomimetika. Adrenalinu a dopaminu je třeba se vyhnout, protože beta stimulace může prohloubit hypotenzi v případě kvetiapiinem vyvolané alfa blokády.

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 odstranění bezoáru úspěšný z důvodu gumovité, lepkavé konzistence jeho hmoty.

V některých případech bylo úspěšně provedeno endoskopické odstranění farmakobezoáru.

Pečlivý lékařský dohled a monitorování musí pokračovat až do úplného vyléčení pacienta.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antipsychotika; diazepiny, oxazepiny, tiazepiny a oxepiny  
ATC kód: N05A H04

#### Mechanismus účinku

Kvetiapin je atypické antipsychotikum. Kvetiapin a norkvetiapin, jeho aktivní metabolit v lidské plazmě, reagují s celou řadou neurotransmiterových receptorů. Kvetiapin a norkvetiapin mají afinitu k serotoninovým (5HT<sub>2</sub>) a dopaminovým D<sub>1</sub> a D<sub>2</sub> receptorům v mozku. Klinické antipsychotické vlastnosti a slabé extrapyramidové nežádoucí účinky (EPS) kvetiapinu ve srovnání s typickými antipsychotiky jsou připisovány právě kombinaci receptorového antagonismu s vyšší selektivitou pro 5HT<sub>2</sub> oproti D<sub>2</sub> receptorům. 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 či nemá žádnou afinitu k muskarinovým receptorům, kdežto norkvetiapin má středně vysokou až vysokou afinitu k některým muskarinovým receptorům, což může vysvětlit anticholinergní (muskarinové) účinky. Inhibice NET (norepinephrine transporter – NET) norkvetiapinem a částečný antagonismus na 5HT<sub>1A</sub> receptoru může přispívat k terapeutické účinnosti kvetiapinu jako antidepresiva.

#### Farmakodynamické účinky

Kvetiapin je účinný v testech antipsychotické aktivity, jako je podmíněná vyhýbavá odpověď (conditioned avoidance). Blokuje také účinek dopaminových agonistů, měřeno buď podle chování, nebo elektrofyziologicky a zvyšuje koncentraci dopaminových metabolitů, neurochemický index blokády D<sub>2</sub>-receptorů.

V preklinických testech predikce EPS, je kvetiapin jiný než typická antipsychotika a má atypický profil.

Kvetiapin po dlouhodobém podávání nezpůsobuje hypersensitivitu dopaminových D<sub>2</sub>-receptorů. Kvetiapin způsobuje jen slabou katalepsii v dávkách účinných při blokování dopaminových D<sub>2</sub>-receptorů. Kvetiapin při dlouhodobém podávání projevuje selektivní účinek na limbický systém tím, že tvoří depolarizační blokádu mesolimbických, ale ne nigrostriálních neuronů obsahujících dopamin. Při akutním a chronickém podávání opicím rodu *Cebus* po předchozí senzibilizaci haloperidolem nebo bez ní vykazuje kvetiapin minimální dystonické riziko (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 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 divalproexem 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 příhody nálady (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 přidaným lithiem a skupinou s přidaným 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 přidaným lithiem vs 68 % ve skupině s přidaným placebem).

V jedné dlouhodobé studii (až 2 roky léčby) hodnotící prevenci recidivy u pacientů s manickými, depresivními nebo smíšenými epizodami byl kvetiapin superiorní než placebo v prodloužení doby do návratu epizody (manická, depresivní nebo smíšená epizoda) u pacientů s bipolární poruchou 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. U pacientů reagujících na kvetiapin při srovnání pokračování léčby kvetiapinem oproti změně kvetiapinu na lithium výsledky ukázaly, že změna na lithium se nezdá být spojena s prodloužením doby do recidivy epizody poruchy 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/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 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) s depresivní poruchou 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 byla souhrnná incidence extrapyramidových symptomů podobná jako u placeba (schizofrenie: 7,8 % u kvetiapinu a 8,0 % u placeba; bipolární mánie: 11,2 % u kvetiapinu a 11,4 % u placeba). 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 placeba. V krátkodobých, placebem kontrolovaných klinických studiích monoterapie u velké depresivní poruchy byla souhrnná incidence extrapyramidových symptomů 5,4 % u kvetiapinu a 3,2 % u placeba. 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 placeba. U bipolární deprese i velké depresivní poruchy nepřekročila incidence jednotlivých nežádoucích příhod (např. akatizie, 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 lithia a kvetiapiinu 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 významných posunů  $T_3$  a  $T_4$  a TSH 0,0 % byla v těchto studiích vzácná a pozorované změny v hladinách hormonů štítné žlázy nebyly spojené s klinicky symptomatickou hypotyreózou. Snížení celkového a volného  $T_4$  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  $T_4$ , bez ohledu na délku léčby.

#### Katarakta/opacita oční čočky

V klinické studii hodnotící kataraktogenní potenciál kvetiapiinu (200-800 mg/den) ve srovnání s risperidonem (2-8 mg/den) u pacientů se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou nebylo procentuální zastoupení pacientů se

zvýšeným stupněm zákalu oční čočky u kvetiapinu vyšší (4 %) ve srovnání s risperidonem (10 %) 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). Okolo 45 % pacientů mělo další diagnózu ADHD. Navíc probíhala 6týdenní placebem kontrolovaná studie léčby schizofrenie (n = 222 pacientů ve věku 13-17). 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 v LS 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 v LS 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 odpovědi.

Ve třetí, krátkodobé, placebem kontrolované klinické studii monoterapie kvetiapinem u dětí a dospívajících pacientů (10-17 let věku) 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 popsaných 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 o  $\geq$  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 nežádoucí účinky 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 0,5 standardní odchylky od výchozí hodnoty "Body Mass Index" (BMI) pokládán za klinicky významnou změnu; 18,3 % pacientů léčených kvetiapinem po dobu alespoň 26 týdnů splnilo toto kritérium.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Kvetiapin se po perorálním podání dobře vstřebává. Maximální plazmatické koncentrace kvetiapinu a norkvetiapinu po podání kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním je dosaženo 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 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 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  $C_{max}$  přibližně o 50 % a AUC o 20 % pro kvetiapin s prodlouženým uvolňováním. Není možné vyloučit, že potrava s vysokým obsahem tuku může mít na biologickou dostupnost kvetiapinu ještě vyšší vliv. 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 se intenzivně metabolizuje v játrech, po podání radioaktivně značeného kvetiapinu 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 kvetiapinu, zprostředkovaný cytochromem P450. Norkvetiapin je primárně tvořen a eliminován prostřednictvím CYP3A4.

*In vitro* byly kvetiapin a několik jeho metabolitů (včetně norkvetiapinu) 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 kvetiapinu a jiných léků vedlo ke klinicky významné lékové inhibici metabolismu jiného léku zprostředkovaného cytochromem P450. Ze studií na zvířatech vyplývá, že kvetiapin může indukovat enzymy cytochromu P450. Nicméně ve specifické interakční studii u psychotických pacientů po podání kvetiapinu nebyl nalezen vzestup aktivity cytochromu P450.

### Eliminace

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

### Zvláštní populace

#### Pohlaví

Farmakokinetika kvetiapinu se u mužů i u žen neliší.

#### Starší pacienti

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

#### Porucha funkce ledvin

U osob s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je průměrná clearance kvetiapinu asi o 25 % nižší, ale individuální hodnoty clearance mohou být v rozmezí hodnot zdravých jedinců.

#### Porucha funkce jater

Průměrná plazmatická clearance kvetiapinu se snižuje o přibližně 25 % u pacientů se známou poruchou funkce jater (stabilizovaná alkoholická cirhóza). Vzhledem k tomu, že kvetiapin je rozsáhle metabolizován převážně v

játrech, lze očekávat zvýšení plazmatických hladin léčiva u pacientů s poruchou funkce jater. U těchto pacientů je nutné snížit dávku (viz bod 4.2).

#### Pediatrická populace

Farmakokinetické údaje byly získány od 9 dětí ve věku 10-12 let a 12 dospívajících se stabilní léčbou 400 mg kvetiapinu dvakrát denně. V ustáleném stavu byly dávkově normalizované plazmatické hladiny mateřské látky kvetiapinu u dětí a dospívajících (10-17 let) obecně podobné dospělým, nicméně  $C_{max}$  u dětí bylo na horním konci rozmezí pozorovaného u dospělých. AUC a  $C_{max}$  aktivního metabolitu norkvetiapinu bylo vyšší, přibližně 62 % (AUC) a 49 % ( $C_{max}$ ) u dětí (10-12 let), a 28 % (AUC) a 14 % ( $C_{max}$ ) 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 řadě *in vitro* a *in vivo* studií genotoxicity nebyl nalezen žádný důkaz genotoxicity.

U laboratorních zvířat byly při klinicky relevantní úrovni expozice pozorovány následující rozdíly, které dosud ještě nebyly potvrzeny dlouhodobými klinickými studiemi:

U potkanů byla pozorována pigmentová depozita ve štítné žláze, u opic rodu *Cynomolgus* byla pozorována hypertrofie folikulárních buněk štítné žlázy, snížení plazmatických hladin  $T_3$ , snížení koncentrace hemoglobinu a pokles počtu erytrocytů a leukocytů, a u psů byla pozorována opacita čočky a katarakta (katarakta/zákal čočky viz bod 5.1).

Ve studii embryofetální toxicity u králíků byl zvýšený 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 laboratorních 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 tablety:

Kopolymer MA/EA (1: 1), typ A

Laktosa

Magnesium-stearát

Bezvodá mikrokrystalická 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**

Krabička obsahující adekvátní počet bílých neprůhledných PVC/PCTFE-Al blistrů a příbalovou informaci.

Velikosti balení:

Derin Prolong 200 mg: 10, 30, 50, 60, 100 a 180 tablet

Derin Prolong 300 mg: 10, 30, 50, 60, 100 a 180 tablet

Derin 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**

Vipharm S.A.

ul. A. i F. Radziwiłłow 9

05-850 Ożarów Mazowiecki

Polsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

200 mg: 68/574/16-C

300 mg: 68/575/16-C

400 mg: 68/576/16-C

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

Datum první registrace: 29. 3. 2017

Datum posledního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

6. 1. 2021