

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Equilion 25 mg/ml perorální suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden mililitr obsahuje 25 mg kvetiapinu (ve formě kvetiapin-fumarátu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,3 mg natrium-benzoátu v 1 ml.

Tento léčivý přípravek obsahuje 30 mg sorbitolu v 1 ml.

Tento léčivý přípravek obsahuje 22,5 mg propylenglykolu v 1 ml.

Tento léčivý přípravek obsahuje 1 mg methylparabenu v 1 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální suspenze

Téměř bílá suspenze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Equilion je indikován:

- k léčbě schizofrenie
- k léčbě bipolární poruchy zahrnující:
 - středně těžké až těžké manické epizody bipolární poruchy
 - depresivní epizody u bipolární poruchy
 - prevenci rekurence manické nebo depresivní epizody u pacientů s bipolární poruchou, kteří dříve reagovali na léčbu kvetiapinem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pro každou indikaci existuje jiné dávkování. Je tedy třeba zajistit, aby pacient obdržel jasnou informaci o vhodném dávkování pro svou indikaci. Kvetiapin může být dostupný také v jiných léčivých přípravcích. Lékař má předepsat nejvhodnější lékovou formu, formu a sílu podle věku, tělesné hmotnosti a dávky.

Dávkovací ekvivalent pro stříkačku:

Odměřené množství (ml)	Množství kvetiapinu (mg)
1 ml	25 mg
2 ml	50 mg
4 ml	100 mg

Celkový objem stříkačky je 5 ml.

Dávkovací ekvivalent pro odměrku:

Odměřené množství (ml)	Množství kvetiapinu (mg)
6 ml	150 mg
8 ml	200 mg
9 ml	225 mg
12 ml	300 mg
15 ml	375 mg
16 ml	400 mg
24 ml	600 mg

Celkový objem odměrky je 20 ml.

Dospělí

Léčba schizofrenie

K léčbě schizofrenie se přípravek Equilion podává dvakrát denně. Celková denní dávka pro první čtyři dny léčby je 50 mg (1. den), 100 mg (2. den), 200 mg (3. den) a 300 mg (4. den).

Od čtvrtého dne má být dávka titrována, až je dosaženo obvyklé účinné dávky v rozmezí 300–450 mg/den. Dávku je možno u jednotlivých pacientů upravit podle klinické odpovědi a snášenlivosti v rozmezí 150-750 mg/den.

Léčba středně těžkých až těžkých manických epizod bipolární poruchy

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

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

Léčba depresivních epizod u bipolární poruchy

Přípravek Equilion se podává jednou denně na noc. Celková denní dávka pro první čtyři dny léčby je 50 mg (1. den), 100 mg (2. den), 200 mg (3. den), 300 mg (4. den). Doporučená denní dávka je 300 mg. V klinických studiích nebyl prokázán dodatečný prospěch z léčby ve skupině 600 mg ve srovnání se skupinou 300 mg (viz bod 5.1). Jednotliví pacienti mohou mít prospěch z dávky 600 mg. Dávky vyšší než 300 mg 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.

Prevence rekurence u bipolární poruchy

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

Starší pacienti

Při podávání přípravku Equilion starším pacientům, stejně jako u ostatních antipsychotik, je třeba zvýšené opatrnosti, zejména při úvodní titraci dávky. Dávku je třeba zvyšovat pomaleji a celková denní terapeutická dávka má být v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti pacienta nižší než u mladších osob. Průměrná plazmatická clearance kvetiapiinu je u starších osob o 30–50 % nižší než u mladších pacientů.

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

Pediatrická populace

Nedoporučuje se podávat přípravek Equilion dětem a dospívajícím do 18 let, neboť chybí údaje podporující použití přípravku u této věkové kategorie. Dostupné údaje z placebem kontrolovaných klinických studií jsou uvedeny v bodech 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba dávku upravovat.

Porucha funkce jater

Kvetiapiin je intenzivně metabolizován v játrech. Proto je třeba používat přípravek Equilion opatrně u pacientů s poruchou funkce jater, zejména při úvodní titraci dávky. Pacienti se známou poruchou funkce jater mají začínat na dávce 25 mg/den. Dávku je třeba v závislosti na klinické odpovědi a individuální snášenlivosti pacienta zvyšovat o 25–50 mg/den, až je dosaženo účinné dávky.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Equilion může být podán s jídlem nebo bez něj.

Pokyny k použití dávkovací stříkačky a odměrky viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

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 přípravku identifikovaného u dospělých (viz bod 4.8), existují některé nežádoucí účinky, které se vyskytují s vyšší frekvencí u dětí a dospívajících než u dospělých (zvýšená chuť k jídlu, zvýšené sérové koncentrace prolaktinu, zvracení, rinitida a synkopa), nebo mohou mít různé důsledky pro děti a dospívající (extrapyramidové symptomy a iritabilita) a jeden nežádoucí účinek, který nebyl dříve identifikován u dospělých (zvýšený krevní tlak). U dětí a dospívajících byly též pozorovány změny funkce štítné žlázy.

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

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

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení

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

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

Také další psychiatrická onemocnění, u nichž je kvetiapin předepisován, mohou být doprovázena zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Navíc mohou být tyto stavy komorbidní s depresivní epizodou. Při léčbě pacientů s dalšími psychiatrickými onemocněními se proto musí dodržovat stejná opatření jako při léčbě pacientů s depresivními epizodami.

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo sebevražedných pokusů a musí být během léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií s antidepresivy prováděných u dospělých s 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, mají být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich pečovatelé) mají být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a

neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s depresivní epizodou v rámci bipolární poruchy léčených kvetiapiinem bylo u mladých dospělých pacientů (do 25 let) pozorováno zvýšené riziko příhod spojených se sebevraždou ve srovnání s placebem (3,0 % vs. 0 %). Populační retrospektivní studie s kvetiapiinem při léčbě pacientů s depresivní poruchou prokázala zvýšené riziko sebepoškození a sebevraždy během užívání kvetiapiinu s jinými antidepresivy u pacientů bez anamnézy sebepoškození ve věku od 25 do 64 let.

Metabolické riziko

Vzhledem k pozorovaným rizikům zhoršování metabolického profilu zahrnujících změny tělesné hmotnosti, glykémii (viz hyperglykemie) 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).

Extrapiramidové symptomy (EPS)

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

Podávání kvetiapiinu je spojeno s vývojem akatizie, která je charakterizována subjektivně nepříjemným nebo úzkostným neklidem a potřebou stále se pohybovat, což postiženému znemožňuje sedět nebo stát v klidu. Nejčastěji se tyto symptomy objevují v několika prvních týdnech léčby. Zvyšování dávky u pacientů s těmito symptomy může být škodlivé.

Tardivní dyskineze

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

Somnolence a závrat'

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

Ortostatická hypotenze

Léčba kvetiapiinem je spojena s ortostatickou hypotenzí a související závratí (viz bod 4.8). Podobně jako somnolence se tyto příznaky 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 kvetiapiinu pacientům s kardiovaskulárními a cerebrovaskulárními chorobami, nebo jinými stavy spojenými s rizikem rozvoje hypotenze. Pokud se objeví ortostatická hypotenze, je třeba snížit dávku nebo titrovat dávku pomaleji, zvláště u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním.

Syndrom spánkové apnoe

U pacientů užívajících kvetiapin byl hlášen syndrom spánkové apnoe. Kvetiapin má být používán s opatrností u pacientů, kteří souběžně užívají látky tlumící centrální nervový systém a kteří mají spánkovou apnoe v anamnéze nebo je u nich riziko jejího rozvoje, např. u pacientů s nadváhou/obezitou nebo u mužů.

Epileptické záchvaty

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

Neuroleptický maligní syndrom

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

Serotoninový syndrom

Současné podávání přípravku Equilion a dalších serotonergních látek, jako jsou inhibitory MAO, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo tricyklická antidepresiva, může vést k serotoninovému syndromu, což je potenciálně život ohrožující stav (viz bod 4.5).

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

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

Těžká neutropenie a agranulocytóza

V klinických studiích s kvetiapinem byl hlášen výskyt těžké neutropenie (počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$). Většina případů těžké neutropenie se objevila v průběhu několika prvních měsíců léčby kvetiapinem. Souvislost s dávkou nebyla potvrzena. V průběhu poregistračního období 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 kvetiapinem je třeba přerušit u pacientů s počtem neutrofilů $< 1,0 \times 10^9/l$. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky infekce a pravidelně kontrolovat počet neutrofilů (dokud nepřesáhne 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 kdykoli v průběhu léčby kvetiapinem 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 vysokou afinitu k několika podtypům muskarinových receptorů. To přispívá k výskytu nežádoucích reakcí odrážejících anticholinergní účinky, pokud je kvetiapin používán v terapeutických dávkách, podáván souběžně s jinými léčivými přípravky, které mají anticholinergní účinky, a v případě předávkování. Kvetiapin je třeba užívat s opatrností u pacientů, kteří užívají léčivé přípravky s anticholinergními (muskarinovými) účinky. Kvetiapin je třeba užívat s opatrností u pacientů s diagnózou či anamnézou retence moči, klinicky významné hypertrofie prostaty, obstrukce střeva nebo podobných stavů, zvýšeného nitroočního tlaku nebo glaukomu s uzavřeným úhlem (viz body 4.5, 4.8, 5.1 a 4.9).

Interakce

Viz bod 4.5.

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

Tělesná hmotnost

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

Hyperglykemie

Během léčby kvetiapinem byla vzácně hlášena hyperglykemie a/nebo vývoj nebo exacerpace diabetu občas doprovázené ketoacidózou nebo kómatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.8). V některých případech byl hlášen předcházející nárůst tělesné hmotnosti, což může být predisponující faktor. Doporučuje se vhodné klinické monitorování v souladu s používanými postupy antipsychotické léčby. U pacientů léčených antipsychotiky, včetně kvetiapinu, je třeba sledovat známky a příznaky hyperglykemie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost). Pacienty s diabetem mellitem nebo rizikovými faktory pro diabetes mellitus je třeba pravidelně kontrolovat s ohledem na zhoršení kontroly glykemie. Je třeba pravidelně kontrolovat tělesnou hmotnost.

Lipidy

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

Prodloužení intervalu QT

V klinickém hodnocení a při použití v souladu se souhrnem údajů o přípravku nedocházelo k trvalému prodloužení absolutní hodnoty intervalu QT. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení intervalu QT při použití terapeutických dávek (viz bod 4.8) a při předávkování (viz bod 4.9). Podobně jako u jiných antipsychotik je potřebná opatrnost při předepisování kvetiapinu pacientům s kardiovaskulárním onemocněním nebo s rodinnou anamnézou prodloužení intervalu QT. Stejná opatrnost je potřebná při předepisování kvetiapinu s přípravky, která prodlužují interval QT, nebo s neuroleptiky, zvláště u starších lidí, u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého intervalu QT, městnavým srdečním selháním, hypertrofií myokardu, hypokalemií nebo hypomagnesemií (viz bod 4.5).

Kardiomyopatie a myokarditida

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

Závažné kožní nežádoucí účinky

Při léčbě kvetiapinem byly velmi vzácně hlášeny případy závažné kožní nežádoucí účinky (severe cutaneous adverse reaction, SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP), erythema multiforme (EM) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (drug reaction with eosinophilia and systemic symptom, DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální.

SCAR se obvykle projevuje jedním nebo více z následujících příznaků: rozsáhlá kožní vyrážka, která může být svědivá nebo doprovázena puchýřky, exfoliativní dermatitida, horečka, lymfadenopatie a možná eozinofilie nebo neutrofilie. Většina těchto nežádoucích účinků se objevila do 4 týdnů po zahájení léčby kvetiapinem, některé reakce DRESS se objevily do 6 týdnů po zahájení léčby kvetiapinem. Pokud se objeví příznaky, které svědčí o těchto závažných kožních nežádoucích účincích, je třeba okamžitě ukončit léčbu kvetiapinem a zvážit alternativní možnosti léčby.

Vysazení léčby

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

Starší pacienti s psychózou související s demencí

Kvetiapiin není schválen k léčbě psychózy související s demencí.

V randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s demencí bylo pozorováno přibližně 3násobně zvýšené riziko cerebrovaskulárních nežádoucích účinků u některých atypických antipsychotik. Mechanismus tohoto zvýšeného rizika není znám. Zvýšené riziko nelze vyloučit u jiných antipsychotik a jiných populací pacientů. Kvetiapiin je třeba používat opatně u pacientů s rizikovými faktory pro cévní mozkovou příhodu.

Metaanalýzou u atypických antipsychotik bylo zjištěno, že starší pacienti s psychózou související s demencí mají zvýšené riziko úmrtí ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Ve dvou 10týdenních placebem kontrolovaných klinických studiích s kvetiapinem a se stejnou populací pacientů (n = 710; průměrný věk: 83 let; rozmezí: 56–99 let) byla incidence mortality ve skupině léčené

kvetiapinem 5,5 % oproti 3,2 % ve skupině s placebem. Pacienti v těchto studiích umírali z různých důvodů obvyklých v této populaci.

Starší pacienti s Parkinsonovou chorobou (PD)/parkinsonismem

Populační retrospektivní studie s kvetiapiem při léčbě pacientů s depresivní poruchou (MDD) prokázala zvýšené riziko úmrtí během užívání kvetiapiu u pacientů nad 65 let věku. Tato souvislost se neprokázala, když byli pacienti s PD vyloučeni z analýzy. Při předepisování kvetiapiu starším pacientům s Parkinsonovou chorobou je nutná opatrnost.

Dysfagie

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

Zácpa a intestinální obstrukce

Zácpa je rizikovým faktorem pro intestinální obstrukci. U kvetiapiu 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 (venous thromboembolism, VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky jsou často přítomny získané rizikové faktory pro VTE, mají být před léčbou i během léčby kvetiapiem tyto rizikové faktory rozpoznány a následně mají být uplatněna preventivní opatření.

Pankreatitida

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

Další informace

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

Nesprávné použití a zneužití

Byly hlášeny případy nesprávného použití a zneužití. Opatrnost je nutná v případech, kdy je kvetiapiu předepisován pacientům s alkoholismem nebo zneužíváním léků v anamnéze.

Upozornění na pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje:

Natrium-benzoát: Tento léčivý přípravek obsahuje 0,3 mg natrium-benzoátu v 1 ml.

Sorbitol (E 420): Tento léčivý přípravek obsahuje 30 mg sorbitolu v 1 ml.

Je třeba vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků obsahujících sorbitol (nebo fruktózu) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích k perorálnímu užití může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků k perorálnímu užití.

Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy (HFI) nemají tento léčivý přípravek užívat.

Propylenglykol (E 1520): Tento léčivý přípravek obsahuje 22,5 mg propylenglykolu v 1 ml.

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

Methylparaben (E 218): Může způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Kvetiapiin 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, kterým jsou podávány další léčivé přípravky s anticholinergními (muskarinovými) účinky (viz bod 4.4).

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

V klinické farmakokinetické studii s opakovanými dávkami kvetiapinu, před a v průběhu léčby karbamazepinem (známý induktor jaterních enzymů) vedlo souběžné podávání k významnému zvýšení clearance kvetiapinu. Zvýšená clearance snížila systémovou dostupnost kvetiapinu (měřenou jako plocha pod křivkou – AUC) průměrně až na 13 % ve srovnání s kvetiapiinem samotným. U některých pacientů bylo snížení ještě větší. V důsledku této interakce může dojít ke snížení plazmatických koncentrací kvetiapinu a snížení účinnosti léčby kvetiapiinem. Souběžné podávání kvetiapinu a fenytoinu (další induktor mikrozomálních jaterních enzymů) vedlo ke zvýšení clearance kvetiapinu o asi 450 %. O zahájení léčby kvetiapiinem u pacientů, kteří užívají induktory jaterních enzymů, lze uvažovat pouze tehdy, pokud je lékař přesvědčen, že prospěch z léčby kvetiapiinem převáží nad riziky, která vyplývají z přerušení léčby induktory jaterních enzymů. Vysazování léčby induktory jaterních enzymů musí být vždy postupné, a pokud je třeba, je možné je nahradit přípravky bez indukčního potenciálu (např. natrium-valproátem) (viz bod 4.4).

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

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

Farmakokinetika kvetiapinu se nemění při souběžném podávání cimetidinu.

Farmakokinetika lithia se nemění při souběžném podávání kvetiapinu.

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

Při souběžném podávání natrium-valproátu a kvetiapinu nedochází ke klinicky významné změně farmakokinetiky obou přípravků. 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.

Opatrnosti je třeba v případech, kdy se kvetiapin podává souběžně s přípravky, které mění elektrolytovou rovnováhu nebo prodlužují interval QT.

U pacientů užívajících kvetiapin byly hlášeny falešně pozitivní výsledky vyšetření enzymovou imunoesejí pro methadon a tricyklická antidepresiva. Doporučuje se potvrdit nejisté výsledky imunoesejí 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 neprokázaly zvýšené riziko malformací v důsledku léčby. Ovšem na podkladě všech dostupných údajů nelze učinit konečné závěry. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Z tohoto důvodu lze kvetiapin použít v průběhu těhotenství, pouze pokud prospěch převažuje nad potenciálními riziky.

Třetí trimestr

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

Kojení

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

Fertilita

Vliv kvetiapinu na fertilitu u člověka nebyl hodnocen. U laboratorních 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 ani neobsluhovali stroje, dokud nebude známa jejich individuální vnímavost.

4.8 Nežádoucí účinky

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

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

Tabulka 1 Nežádoucí účinky 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 ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	velmi časté	časté	méně časté	vzácné	velmi vzácné	není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	snížený hemoglobin ²²	leukopenie ^{1,28} snížený počet neutrofilů zvýšení eosinofilů ²⁷	neutropenie ¹ trombocytopenie, anémie, snížení počtu trombocytů ¹³	agranulocytóza ²⁶		
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivita (včetně alergických kožních reakcí)		anafylaktická reakce ⁵	
Endokrinní poruchy		hyperprolaktinémie ¹⁵ , snížení celkového T4 ²⁴ , snížený volný T4 ²⁴ , snížení celkového T3 ²⁴ , zvýšení TSH ²⁴	snížení volného T3 ²⁴ , hypotyreóza ²¹		nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu	

Poruchy metabolismu a výživy	vzestup sérových triacylglycerolů ^{10,30} vzestup celkového cholesterolu (zvláště LDL cholesterolu) ^{11,30} snížení HDL cholesterolu ^{17,30} zvýšení tělesné hmotnosti ^{8,30}	zvýšená chuť k jídlu, zvýšená hladina glukózy až na úroveň hyperglykemických hladin ^{6,30}	hyponatremie ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1,5} , exacerbace již existujícího diabetu	metabolický syndrom ²⁹		
Psychiatrické poruchy		abnormální sny a noční můry, sebevražedné myšlenky a sebevražedné chování ²⁰		somnambulismus a podobné reakce jako je mluvení ze spaní a noční jedlctví		
Poruchy nervového systému	závrat ^{4,16} , somnolence ^{2,16} , bolest hlavy, extrapyramidové symptomy ^{1,21}	dysartrie	epileptické záchvaty ¹ , syndrom neklidných nohou, tardivní dyskineze ^{1,5} , synkopa ^{4,16} , stav zmatenosti			
Srdeční poruchy		tachykardie ⁴ , palpitace ²³	prodloužení intervalu QT ^{1,12,18} , bradykardie ³²			kardiomyopatie, myokarditida
Poruchy oka		rozmazané vidění				
Cévní poruchy		ortostatická hypotenze ^{4,16}		žilní tromboembolismu ^{s1}		cévní mozková příhoda ³³
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		dušnost ²³	rinitida			
Gastrointestinální poruchy	sucho v ústech	zácpa, dyspepsie, zvracení ²⁵	dysfagie ⁷	pankreatitida ¹ , intestinální obstrukce/ileus		
Poruchy jater a žlučových cest		zvýšení sérové alaninaminotransferázy (ALT) ³ , zvýšení gama-glutamyltransferázy ³	zvýšení sérové aspartátaminotransferázy (AST) ³	žloutenka ⁵ , hepatitida		
Poruchy kůže a podkožní tkáň					angioedém ⁵ , Stevensův-Johnsonův syndrom ⁵	toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), poléková vyrážka s eosinofilií a systémovými

						příznaky (DRESS), kožní vaskulitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně					rhabdomyolýza	
Poruchy ledvin a močových cest			retence moči			
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím						syndrom z vysazení u novorozenců ³¹
Poruchy reprodukčního systému a prsu			sexuální dysfunkce	priapismus, galaktorea, zvětšení prsů, poruchy menstruace		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	symptomy z vysazení (přerušení) léčby ^{1,9}	lehká astenie, periferní edém, podrážděnost, pyrexie		neuroleptický maligní syndrom ¹ , hypotermie		
Vyšetření				zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi ¹⁴		

1. Viz bod 4.4.
2. Může se objevit somnolence, zejména během prvních dvou týdnů léčby, která obvykle vymizí při dalším užívání kvetiapinu.
3. U některých pacientů léčených kvetiapinem docházelo k asymptomatickému zvýšení (změna z normálních hodnot na hodnoty >3násobek horní hranice normálních hodnot naměřené kdykoli) sérových aminotransferáz (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 závratí, tachykardií a u některých pacientů se synkopou, zejména při úvodní titraci dávky (viz bod 4.4).
5. Výpočet frekvence uvedených nežádoucích účinků byl prováděn pouze z poregistračního sledování.
6. Hladina glukózy v krvi nalačno $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/1 dl) nebo $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) 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.
9. Následující příznaky z vysazení léku byly nejčastěji pozorovány v krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích v monoterapii, které hodnotily příznaky z vysazení: nespavost, nauzea, bolest hlavy, průjem, zvracení, závrať a podrážděnost. Incidence těchto nežádoucích účinků významně poklesla po 1 týdnu po vysazení léku.
10. Triacylglyceroly $\geq 2,258$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) (u pacientů ≥ 18 let) nebo $\geq 1,694$ mmol/l (≥ 150 mg/dl) (u pacientů <18 let) naměřené alespoň jednou.

11. Cholesterol $\geq 6,264$ mmol/l (≥ 240 mg/dl) (u pacientů ≥ 18 let) nebo $\geq 5,172$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) (u pacientů < 18 let) naměřené alespoň jednou. Velmi často bylo pozorováno zvýšení LDL cholesterolu na $\geq 0,769$ mmol/l (≥ 30 mg/dl). Průměrná změna u pacientů, u kterých nastalo toto zvýšení, byla $\geq 1,07$ mmol/l (41,7 mg/dl).
12. Viz text níže.
13. Trombocyty $\leq 100 \times 10^9/l$, naměřené alespoň jednou.
14. Na základě hlášení nežádoucích příhod z klinických studií nebyl zjištěn vztah mezi zvýšenými hladinami sérové kreatinfosfokinázy a neuroleptickým maligním syndromem.
15. Hladiny prolaktinu (pacienti > 18 let): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) u mužů; > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ pmol/l) u žen, naměřené kdykoliv.
16. Může vést k pádům.
17. HDL cholesterol: 1,025 mmol/l (< 40 mg/dl) u mužů; 1,282 mmol/l (< 50 mg/dl) u žen, naměřené kdykoliv.
18. Výskyt pacientů, u kterých nastal posun intervalu QTc z < 450 ms na ≥ 450 ms s prodloužením ≥ 30 ms. V placebem kontrolovaných klinických studiích s kvetiapiem je průměrná změna a výskyt pacientů s posunem na klinicky významnou úroveň podobná u kvetiapiu a placebo.
19. Posun z > 132 mmol/l na ≤ 132 mmol/l naměřený alespoň jednou.
20. Případy sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování byly hlášeny v průběhu léčby kvetiapiem nebo krátce po přerušení léčby (viz body 4.4 a 5.1).
21. Viz bod 5.1.
22. Snížená hladina hemoglobinu < 130 g/l (8,07 mmol/l) u mužů a < 120 g/l (7,45 mmol/l) u žen alespoň při jednom vyšetření bylo nalezeno u 11 % pacientů užívajících kvetiapiu ve všech klinických studiích včetně otevřené fáze. U těchto pacientů byla průměrná maximální hodnota snížení hemoglobinu naměřená kdykoliv -15 g/l.
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 MJ/l naměřené kdykoliv.
25. Na podkladě zvýšené frekvence zvracení u starších pacientů (≥ 65 let).
26. Posun neutrofilů z počáteční hodnoty $\geq 1,5 \times 10^9/l$ na $< 0,5 \times 10^9/l$ naměřené kdykoliv v průběhu léčby u pacientů s těžkou neutropenií ($< 0,5 \times 10^9/l$) a infekcí v průběhu všech klinických studií s kvetiapiem (viz bod 4.4).
27. Na základě posunu z normálních hodnot na hodnoty potenciálně klinicky závažné naměřené kdykoliv po období stabilizace ve všech klinických studiích. Posun u eosinofilů je definován jako $> 1 \times 10^9$ buněk/l naměřený kdykoliv.
28. Na základě posunu z normálních hodnot na potenciálně klinicky závažné hodnoty naměřené kdykoliv v období po stabilizaci v průběhu všech klinických studií. Posun hodnot leukocytů je definován jako $< 3 \times 10^9$ buněk/l naměřený kdykoliv.
29. Na základě hlášení nežádoucích příhod metabolický syndrom ze všech klinických studií s kvetiapiem.
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 kvetiapiem.
33. Na základě jedné retrospektivní nerandomizované epidemiologické studie.

Při podávání neuroleptik byly hlášeny případy prodloužení intervalu QT, komorových arytmií, náhlé nevysvětlené smrti, srdeční zástavy a torsades de pointes a jsou považovány za skupinový efekt.

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

Pediatrická populace

U dětí a dospívajících je třeba předpokládat stejné nežádoucí účinky jako u dospělých. Následující tabulka shrnuje nežádoucí účinky, které se vyskytují s vyšší frekvencí u dětí a dospívajících (10 až 17 let) než u dospělých nebo nežádoucí účinky, které nebyly identifikovány u dospělých.

Tabulka 2 Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících v souvislosti s léčbou kvetiapiinem, které se vyskytují s vyšší frekvencí než u dospělých nebo nebyly u dospělých pozorovány

Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Třída orgánových systémů	velmi časté	časté
<i>Endokrinní poruchy</i>	zvýšení hladin prolaktinu ¹	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	zvýšená chuť k jídlu	
<i>Poruchy nervového systému</i>	extrapyramidové symptomy ^{3,4}	synkopa
<i>Cévní poruchy</i>	zvýšený krevní tlak ²	
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		rinitida
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	zvracení	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		podrážděnost ³

1. Hladiny prolaktinu (pacienti < 18 let): $> 20 \mu\text{g/l}$ ($> 869,56 \text{ pmol/l}$) u chlapců; $> 26 \mu\text{g/l}$ ($> 1130,428 \text{ pmol/l}$) u dívek naměřené kdykoliv. Méně než 1 % pacientů mělo vzestup hladin prolaktinu $> 100 \mu\text{g/l}$.
2. Na základě posunutí nad klinicky významné koncentrace (převzato podle kritérií „National Institutes of Health“) nebo zvýšení $> 20 \text{ mmHg}$ pro systolický tlak nebo $> 10 \text{ mmHg}$ pro diastolický tlak kdykoliv v průběhu dvou krátkodobých (3–6 týdnů) placebem kontrolovaných klinických studií u dětí a dospívajících.
3. Poznámka: Frekvence odpovídá frekvenci u dospělých, ale může být spojena s jinými klinickými důsledky u dětí a dospívajících ve srovnání s dospělými.
4. Viz bod 5.1.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky, případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky

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

Předávkování může vyvolat prodloužení intervalu QT, epileptický záchvat, status epilepticus, rhabdomyolýzu, respirační depresi, retenci moči, zmatenost, delirium a/nebo agitovanost, kóma a úmrtí. Riziko účinků předávkování může být vyšší u pacientů s těžkým kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze (viz bod 4.4, Ortostatická hypotenze).

Léčba předávkování

Neexistuje žádné specifické antidotum pro kvetiapin. V případě těžké intoxikace je třeba zvážit možnost souběžné intoxikace několika látkami a doporučuje se léčba na jednotce intenzivní péče, včetně zajištění průchodnosti dýchacích cest, zabezpečení dostatečné ventilace a přísunu kyslíku, a dále sledování a podpora kardiovaskulárního systému.

Podle literárních zdrojů mohou být agitovaní pacienti v deliriu a s jasným cholinergním 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, 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.

Refrakterní hypotenzi v případech předávkování kvetiapinem je třeba léčit vhodným způsobem, např. intravenózním podáním tekutin a/nebo sympatomimetik. Nejsou vhodné epinefrin (adrenalin) a dopamin, neboť stimulace beta receptorů může zhoršovat hypotenzi při souběžné bloádě alfa receptorů kvetiapinem.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antipsychotika, neuroleptika; Diazepiny, oxazepiny, thiazepiny a oxepiny,
ATC kód: N05AH04.

Mechanismus účinku

Kvetiapin je atypické antipsychotikum. Kvetiapin a norkvetiapin, aktivní metabolit kvetiapinu v lidské plazmě, interagují s celou řadou receptorů pro neurotransmitery. Kvetiapin a norkvetiapin mají afinitu k serotoninovým (5HT₂) a dopaminovým D₁ a D₂ receptorům. Na podkladě této kombinace receptorového antagonismu s vyšší selektivitou pro 5HT₂ oproti D₂ jsou vysvětlovány klinické antipsychotické vlastnosti kvetiapinu a nízká pravděpodobnost výskytu extrapyramidových nežádoucích účinků (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 nemá žádnou nebo má jen nízkou afinitu k muskarinovým receptorům, zatímco norkvetiapin má střední až vysokou afinitu k několika muskarinovým receptorům, což může vysvětlovat anticholinergní (muskarinové) účinky. Inhibice NET (norepinephrine transporter) norkvetiapiem a jeho částečný agonismus na 5HT1A receptorech může přispívat k terapeutické účinnosti kvetiapiinu jako antidepresiva.

Farmakodynamické účinky

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

V předklinických testech zaměřených na predikci EPS měl kvetiapin profil atypického antipsychotika, který se liší od profilu typických antipsychotik. Po dlouhodobém podávání kvetiapiinu nevzniká supersenzitivita dopaminových D2 receptorů. Při užití dávek dostatečně blokujících D2 receptory dochází jen k málo vyjádřené katalepsi. Kvetiapin má při dlouhodobém podávání selektivní účinek na limbický systém tím, že vyvolává depolarizační blokádu mesolimbických, ale nikoliv nigrostriálních dopaminových neuronů. Po akutním a chronickém podávání opicím rodu *Cebus* po předchozí senzibilizaci haloperidolem nebo bez senzibilizace vykazuje kvetiapin minimální pohotovost k dystonickým reakcím (viz bod 4.8).

Klinická účinnost

Schizofrenie

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

Bipolární porucha

Ve čtyřech placebem kontrolovaných klinických studiích byl kvetiapin podáván k léčbě středně těžké až těžké manické epizody v dávkách až 800 mg/den. Ve dvou z těchto studií byl kvetiapin podáván monoterapií a ve dvou v kombinaci s lithiem nebo heminatrium-valproátem. Nebyly zjištěny rozdíly v incidenci EPS či nutnosti souběžně podávat anticholinergika ve skupině s kvetiapiem a ve skupině na placebo.

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

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

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

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

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

V jedné dlouhodobé studii (až 2 roky léčby) hodnotící prevenci rekurence u pacientů s manickou, depresivní nebo smíšenou epizodou byl kvetiapin superiorní k placebu v prodloužení doby do objevení se jakékoliv epizody (manické, smíšené nebo depresivní) u pacientů s bipolární poruchou typu I. Počet pacientů s výskytem epizody byl ve skupině s kvetiapinem 91 (22,5 %), ve skupině s placebem 208 (51,5 %) a ve skupině s lithiem 95 (26,1 %). Nezdá se, že by převod na lithium ve srovnání s pokračující léčbou kvetiapinem u pacientů, kteří reagovali na kvetiapin, byl spojen s delší dobou do rekurence příhod nálady.

Klinické studie prokázaly, že kvetiapin je účinný při léčbě schizofrenie a mánie při dávkování dvakrát denně, přestože kvetiapin má eliminační poločas asi 7 hodin. Tento fakt podpořily i výsledky studie využívající pozitronovou emisní tomografii (PET), která prokázala, že kvetiapin inhibuje receptory 5HT₂ a D₂ až 12 hodin. Bezpečnost a účinnost dávek vyšších než 800 mg/den nebyla hodnocena.

Klinická bezpečnost

V krátkodobých placebem kontrolovaných studiích u schizofrenie a bipolární mánie byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů podobný jako u placeba (schizofrenie: 7,8 % pro kvetiapin a 8,0 % pro placebo; bipolární mánie: 11,2 % pro kvetiapin a 11,4 % pro placebo). Vyšší frekvence extrapyramidových symptomů byla pozorována u pacientů léčených kvetiapinem ve srovnání s těmi, kterým bylo podáváno placebo v krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u MDD a bipolární deprese. V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u bipolární deprese byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 8,9 % pro kvetiapin ve srovnání s 3,8 % pro placebo. V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u depresivní poruchy v monoterapii byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 5,4 % pro kvetiapin s prodlouženým uvolňováním a 3,2 % pro placebo. V krátkodobé placebem kontrolované klinické studii v monoterapii u starších pacientů s depresivní poruchou byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 9,0 % pro kvetiapin s prodlouženým uvolňováním a 2,3 % pro placebo. Jak u bipolární deprese, tak u MDD nepřekročil

výskyt jednotlivých nežádoucích příhod (např. akatizie, extrapyramidová porucha, třes, dyskineze, dystonie, neklid, mimovolní svalové kontrakce, psychomotorická hyperaktivita a svalová ztuhlost) 4 % v kterékoliv léčebné skupině.

V krátkodobých placebem kontrolovaných studiích s fixními dávkami (50 mg/den až 800 mg/den) (délka trvání od 3 do 8 týdnů) byl průměrný nárůst tělesné hmotnosti pacientů léčených kvetiapiinem v rozmezí 0,8 kg u denní dávky 50 mg až 1,4 kg u denní dávky 600 mg denně (s menším nárůstem tělesné hmotnosti u 800 mg denně) ve srovnání s 0,2 kg pro placebo. Podíl pacientů léčených kvetiapiinem, u kterých došlo k zvýšení tělesné hmotnosti o ≥ 7 %, byl v rozmezí 5,3 % u denní dávky 50 mg až 15,5 % u denní dávky 400 mg (s nižším přírůstkem pro denní dávky 600 mg a 800 mg) ve srovnání s 3,7 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

V 6týdenní randomizované studii s lithiem v kombinaci s kvetiapiinem s prodlouženým uvolňováním vs. placebo v kombinaci s kvetiapiinem s prodlouženým uvolňováním u dospělých pacientů s akutní mání se prokázalo, že kombinace kvetiapiinu s prodlouženým uvolňováním a lithiem vede k častějším nežádoucím účinkům (63 % vs. 48 % u kvetiapiinu s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s placebem). Výsledky hodnocení bezpečnosti ukazují na vyšší výskyt extrapyramidových symptomů hlášený u 16,8 % pacientů ve skupině s přidáním lithiem a u 6,6 % pacientů ve skupině s přidáním placebem. Většinou šlo o třes hlášený u 15,6 % pacientů ve skupině s přidáním lithiem a 4,9 % pacientů ve skupině s přidáním placebem. Výskyt somnolence byl vyšší ve skupině s kvetiapiinem s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s lithiem (12,7 %) ve srovnání se skupinou s kvetiapiinem s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s placebem (5,5 %). Větší podíl pacientů (8,0 %) léčených ve skupině s přidáním lithiem dále zaznamenal nárůst tělesné hmotnosti (≥ 7 %) na konci léčby ve srovnání se skupinou s přidáním placebem (4,7 %).

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

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

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

Léčba kvetiapiinem je spojena se snížením hladin hormonů štítné žlázy závislým na podávané dávce. Výskyt posunu hladiny TSH byl u kvetiapiinu 3,2 % a u placeba 2,7 %. Výskyt reciprokého klinicky významného posunu hladin T3 nebo T4 a TSH v těchto klinických studiích byl vzácný a pozorované změny hladin hormonů štítné žlázy nebyly spojeny s klinickou symptomatologií hypotyreozy.

Snížení hladin celkového a volného T4 bylo maximální v průběhu prvních 6 týdnů léčby kvetiapiinem, bez dalšího snižování v průběhu dlouhodobé léčby. Přibližně ve 2/3 všech případů vedlo přerušení léčby kvetiapiinem ke zrušení vlivu na celkový a volný T4 bez ohledu na délku léčby.

Katarakta/zákal oční čočky

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

Pediatrická populace

Klinická účinnost

Účinnost a bezpečnost kvetiapiinu byla studována ve 3týdenní placebem kontrolované studii při léčbě mánie (n = 284 pacientů z USA ve věku 10 až 17 let). Asi 45 % populace pacientů mělo další diagnózu ADHD. Dále byla provedena 6týdenní placebem kontrolovaná studie u pacientů se schizofrenií (n = 222, věk 13 až 17 let). Z obou studií byli vyřazeni pacienti, kteří neodpovídali na kvetiapin. Léčba kvetiapiinem byla zahájena dávkou 50 mg/den, druhý den zvýšena na 100 mg/den a dále byla dávka titrována na cílovou dávku (mánie 400–600 mg/den; schizofrenie 400–800 mg/den) vzestupně po 100 mg/den a podávána ve dvou nebo třech rozdělených denních dávkách.

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

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

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

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

Klinická bezpečnost

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

Dlouhodobá bezpečnost

26týdenní otevřená fáze akutních studií (n = 380 pacientů) s kvetiapiinem dávkovaným flexibilně v rozmezí 400-800 mg/den poskytly další bezpečnostní informace. U dětí a dospívajících byl hlášen vzestup krevního tlaku; zvýšená chuť k jídlu; extrapyramidové symptomy a zvýšení sérových hladin prolaktinu bylo hlášeno s vyšší frekvencí u dětí a dospívajících, než u dospělých (viz body 4.4 a 4.8). Po korekci na normální růst v průběhu delší doby byl vzestup alespoň 0,5 standardní odchylky od bazální hodnoty body mass indexu (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 a intenzivně se metabolizuje. Biologická dostupnost kvetiapiinu není významně ovlivněna podáním spolu s jídlem. Maximální molární koncentrace aktivního metabolitu norkvetiapiinu v ustáleném stavu dosahují 35 % koncentrací kvetiapiinu. Farmakokinetika kvetiapiinu a norkvetiapiinu je lineární v celém schváleném dávkovém intervalu.

Distribuce

Kvetiapiin se asi z 83 % váže na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

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

Přibližně 73 % radioaktivity je vyloučeno močí a 21 % stolicí.

Kvetiapiin a několik jeho metabolitů (včetně norkvetiapiinu) jsou slabými inhibitory lidského cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4 *in vitro*, ale pouze v koncentracích 5–50krát vyšších, než jsou koncentrace dosahované u člověka při dávkování 300 až 800 mg/den. Na základě těchto výsledků *in vitro* se zdá nepravděpodobné, že by souběžné podávání kvetiapiinu a jiných přípravků vedlo ke klinicky významné lékové inhibici metabolismu jiného léčivého přípravku zprostředkovaného cytochromem P450. Z výsledků studií na zvířatech vyplývá, že kvetiapiin může indukovat enzymy cytochromu P450, avšak ve specifické interakční studii u psychotických pacientů nebylo po podání kvetiapiinu zjištěno zvýšení aktivity cytochromu P450.

Eliminace

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

Zvláštní populace

Pohlaví

Farmakokinetika kvetiapiinu je stejná u mužů i u žen.

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

U osob s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu $<30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) 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 přibližně o 25 % u osob se známou poruchou funkce jater (stabilizovaná alkoholická cirhóza). Vzhledem k tomu, že kvetiapin je metabolizován převážně v játrech, lze očekávat zvýšení plazmatických hladin u pacientů s poruchou funkce jater. U těchto pacientů může být nutná úprava dávky (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V sérii studií na genotoxicitu v podmínkách *in vitro* a *in vivo* nebyly zjištěny genotoxické vlastnosti. U laboratorních zvířat byly zjištěny následující odchylky v dávkách, které jsou klinicky relevantní. Tyto odchylky nebyly dosud potvrzeny v dlouhodobých klinických studiích:

U potkanů byla zjištěna pigmentová depozita ve štítné žláze, u makaků byla pozorována hypertrofie folikulárních buněk štítné žlázy, snížení koncentrace T3 v plazmě, snížená koncentrace hemoglobinu a snížení počtu 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 nekoitální 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

natrium-benzoát (E 211)
methylyparaben (E 218)
sodná sůl sacharinu (E 954)
hydrogenfosforečnan sodný (E 339)
tekutý sorbitol 70% (E 420)

propylenglykol (E 1520)
glycerol (E 422)
silicifikovaná mikrokrytalická celulóza
sodná sůl karmelózy (E 466)
xanthanová klovatina (E 415)
poloxamer 188
makrogol 400 (E 1521)
sukralóza (E 955)
třešňové aroma
čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřený přípravek: 18 měsíců

Po prvním otevření: 120 dnů

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Psylix je balen do skleněných a PET lahviček s PP dětským bezpečnostním uzávěrem.

Dávkovací pomůcky: stříkačka se značkami po 0,5 ml a odměrka s objemem 20 ml (se značkami pro 2,0 ml; 3,0 ml; 4,0 ml; 5,0 ml; 6,0 ml; 7,0 ml; 7,5 ml; 8,0 ml; 9,0 ml; 10,0 ml; 11,0 ml; 12,0 ml; 12,5 ml; 15,0 ml a 20,0 ml).

Adaptér k nasazení na lahvičku: LDPE a PE

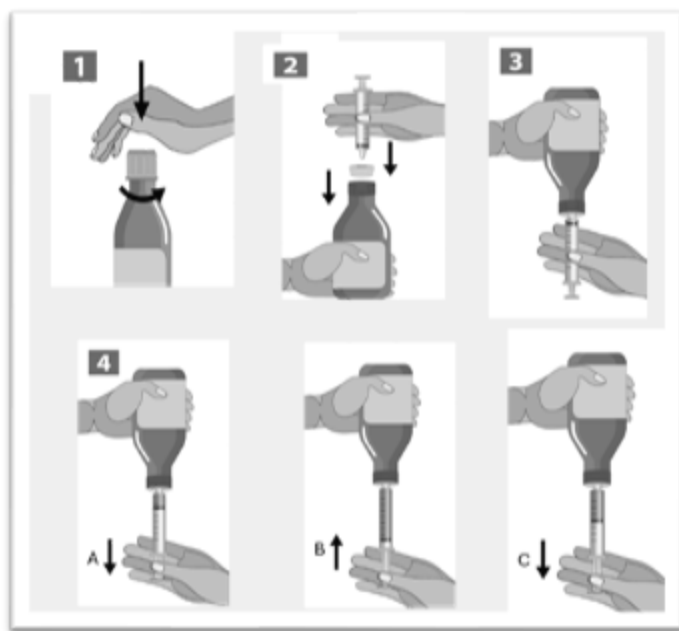
Velikost balení: 60 ml a 120 ml. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

Před použitím třeptejte s lahvičkou po dobu 15 sekund.

Pokyny pro použití stříkačky (pro dávky 5 ml a méně):



1. Chcete-li lahvičku otevřít, stiskněte uzávěr dolů a otočte jím proti směru hodinových ručiček (obrázek 1).
2. Vložte adaptér stříkačky do hrdla lahvičky (obrázek 2).
3. Vezměte stříkačku a vložte ji do otvoru adaptéru (obrázek 2).
4. Otočte lahvičku dnem vzhůru (obrázek 3).
5. Stříkačku zcela naplňte zatažením za píst dolů (obrázek 4A). Poté zatlačte píst nahoru až na konec (veškerý lék je zpět v lahvičce). Tím se odstraní případné bubliny (obrázek 4B). Nakonec zatáhněte píst dolů na správnou rysku pro Vaši dávku předepsanou lékařem. Ta je uvedena v ml (obrázek 4C).
6. Otočte lahvičku hrdlem zpět nahoru.
7. Vyjměte stříkačku z adaptéru. Vložte konec stříkačky do úst a pomalu zatlačte

píst zpět, čímž aplikujete lék.

8. Stříkačku omyjte vodou a před dalším použitím ji nechte oschnout.
9. Uzavřete lahvičku plastovým šroubovacím uzávěrem.
10. Stříkačka se musí používat výhradně s tímto lékem.

Pokyny pro použití odměrky (pro dávky vyšší než 5 ml):

1. Chcete-li lahvičku otevřít, stiskněte víčko dolů a otočte jím proti směru hodinových ručiček (obrázek 1).
2. Nalijte lék do odměrky po požadovanou rysku. Pro některé dávky budete muset odměrku použít dvakrát.
3. Odměrku omyjte vodou a před dalším použitím ji nechte oschnout.
4. Lahvičku uzavřete plastovým šroubovacím uzávěrem.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Exeltis Czech s.r.o.
Želetavská 1449/9
140 00 Praha 4 - Michle
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

68/373/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 11. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 5. 2026