

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Seroquel PROLONG 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Seroquel PROLONG 150 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Seroquel PROLONG 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Seroquel PROLONG 300 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Seroquel PROLONG 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Seroquel PROLONG 50 mg: quetiapini fumaras 57,56 mg, což odpovídá quetiapinum 50 mg v 1 tabletě s prodlouženým uvolňováním.
Pomocná látka: 119 mg bezvodé laktosy v jedné tabletě.
Seroquel PROLONG 150 mg: quetiapini fumaras 172,69 mg, což odpovídá quetiapinum 150 mg v 1 tabletě s prodlouženým uvolňováním.
Pomocná látka: 71 mg bezvodé laktosy v jedné tabletě.
Seroquel PROLONG 200 mg: quetiapini fumaras 230,26 mg, což odpovídá quetiapinum 200 mg v 1 tabletě s prodlouženým uvolňováním.
Pomocná látka: 50 mg bezvodé laktosy v jedné tabletě.
Seroquel PROLONG 300 mg: quetiapini fumaras 345,38 mg, což odpovídá quetiapinum 300 mg v 1 tabletě s prodlouženým uvolňováním.
Pomocná látka: 47 mg bezvodé laktosy v jedné tabletě.
Seroquel PROLONG 400 mg: quetiapini fumaras 460,50 mg, což odpovídá quetiapinum 400 mg v 1 tabletě s prodlouženým uvolňováním.
Pomocná látka: 15 mg bezvodé laktosy v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním
Seroquel PROLONG 50 mg: broskvové podlouhlé bikonvexní potahované tablety s vyraženým "XR 50" na jedné straně a hladké na straně druhé.
Seroquel PROLONG 150 mg: bílé podlouhlé bikonvexní potahované tablety s vyraženým "XR 150" na jedné straně a hladké na straně druhé.
Seroquel PROLONG 200 mg: žluté podlouhlé bikonvexní potahované tablety s vyraženým "XR 200" na straně jedné a hladké na straně druhé.
Seroquel PROLONG 300 mg: světle žluté podlouhlé bikonvexní potahované tablety s vyraženým "XR 300" na straně jedné a hladké na straně druhé.
Seroquel PROLONG 400 mg: bílé podlouhlé bikonvexní potahované tablety s vyraženým "XR 400" na straně jedné a hladké na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Seroquel PROLONG je indikován:

- k léčbě schizofrenie, včetně prevence relapsu u stabilizovaných pacientů se schizofrenií, kteří jsou na udržovací léčbě přípravkem Seroquel PROLONG.
- k léčbě bipolární poruchy zahrnující:
 - středně těžké až těžké manické epizody;
 - středně těžké až těžké depresivní epizody;
 - prevence rekurence u pacientů s bipolární poruchou, u nichž manická nebo depresivní epizoda odpovídala na léčbu kvetiapiinem.
- jako přídavná léčba k léčbě depresivních epizod u pacientů s depresivní nemocí (MDD), u kterých byla sub-optimální odpověď na podávání antidepresiv v monoterapii (viz bod 5.1) Před zahájením léčby pacientů s depresivní nemocí musí lékař zvážit bezpečnostní profil přípravku Seroquel PROLONG (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Seroquel PROLONG se podává jednou denně mezi jídly (alespoň jednu hodinu před jídlem). Tablety se polykají celé a nesmějí se púlit, žvýkat nebo drtit.

Dospělí

Léčba schizofrenie

První den léčby se podá 300 mg, druhý den léčby 600 mg. Doporučená denní dávka je 600 mg, avšak v klinicky odůvodněných případech může být denní dávka zvýšena na 800 mg. Dávku je třeba u jednotlivých pacientů upravit podle jejich klinické odpovědi a snášenlivosti. Denní dávka může kolísat v rozmezí 400 – 800 mg i pro dlouhodobou udržovací léčbu schizofrenie.

Léčba středně těžkých až těžkých forem manických epizod

Léčba se začíná denní dávkou 300 mg (1. den), 600 mg (2. den) a potom se zvyšuje až na 800 mg. Dávku je třeba upravit v rámci rozmezí účinných dávek 400 mg až 800 mg denně, v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti pacienta.

Léčba depresivních epizod

Seroquel PROLONG se podává jednou denně na noc. Celková denní dávka pro první čtyři dny je 50 mg (1. den), 100 mg (2. den), 200 mg (3. den), 300 mg (4. den). Dávku přípravku Seroquel PROLONG lze dále titrovat na 400 mg (5. den) až 600 mg (8. den). Antidepresivní účinky byly prokázány v dávkovém rozmezí 300 mg až 600 mg/den, ovšem nebyl zjištěn dodatečný prospěch z krátkodobé léčby při 600 mg (viz bod 5.1).

Prevence rekurence u bipolární poruchy

Při prevenci manické, smíšené nebo depresivní epizody bipolární poruchy by pacienti, kteří odpovídali na léčbu kvetiapiinem v akutní léčbě bipolární poruchy, měli pokračovat v léčbě se stejnou dávkou podávanou na noc. Dávka by měla být upravena podle klinické odezvy a snášenlivosti u jednotlivých pacientů v dávkovém rozmezí 300 mg až 800 mg denně. Při udržovací léčbě by měla být užívána nejnížší účinná dávka.

Jako přídavná léčba k léčbě depresivních epizod u pacientů s depresivní nemocí (MDD)

Seroquel PROLONG se podává na noc. Na počátku léčby se podává 50 mg/den první a druhý den a 150 třetí a čtvrtý den. Antidepresivní účinek byl v průběhu krátkodobého podávání jako přídavná léčba v rámci klinického hodnocení (s přípravky obsahujícími amitriptylin, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin a venlafaxin – viz bod 5.1) pozorován při dávkách 150 a 300 mg/den a při dávce 50 mg/den v monoterapii. Při vyšším dávkování může být zvýšené riziko projevů nežádoucích účinků. Lékař by měl zajistit, že je k léčbě používána nejnížší účinná dávka a počínaje dávkou 50 mg/den. Zvýšení

dávky z 150 mg na 300 mg/den musí být založeno na individuálním hodnocení stavu pacienta.

Převod z léčby přípravkem Seroquel potahované tablety

K dosažení vhodnějšího dávkovacího režimu u pacientů, kteří užívají Seroquel tablety v rozdělené denní dávce, lze tyto pacienty převést na Seroquel PROLONG v ekvivalentní denní dávce podávané jednou denně. Může být potřebné dávku individuálně titrovat.

Starší pacienti

Při podávání přípravku Seroquel PROLONG, jakož i ostatních antipsychotik a antidepresiv starším lidem, je třeba zvýšené opatrnosti, zejména při úvodní titraci dávky. Dávku je třeba zvyšovat pomaleji a celková denní dávka by měla být nižší než u mladších pacientů. Průměrná hodnota plazmatické clearance kvetiapinu je u starších pacientů o 30 až 50 % nižší než u mladších pacientů. Starší pacienti začínají na dávce 50 mg denně. Dávka se zvyšuje o 50 mg denně, 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 po dobu 3 dnů, zvýšit dávku na 100 mg/den čtvrtý den a na 150 mg/den osmý den. Je třeba indikovat nejnižší účinnou dávku a léčbu zahájit dávkou 50 mg/den. Na základě individuálního hodnocení pacienta, pokud je třeba dávku zvýšit na 300 mg/den, lze tak učinit nejdříve 22. den léčby.

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

Děti a mladiství

Nedoporučuje se podávat Seroquel PROLONG dětem a mladistvým do 18 let, neboť chybí data 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.

Pacienti se sníženou funkcí ledvin

Dávku přípravku není třeba upravovat.

Pacienti se sníženou funkcí jater

Kvetiapin se převážně metabolizuje v játrech, a proto je třeba věnovat zvýšenou pozornost podávání přípravku Seroquel PROLONG pacientům se sníženou funkcí jater. Dávku je třeba titrovat. Pacientům se sníženou funkcí jater se podává úvodní dávka 50 mg denně. Dávka se zvyšuje o 50 mg denně, až do dosažení účinné dávky. Velikost dávky u jednotlivých pacientů závisí na jejich klinické odpovědi a snášenlivosti.

4.3 Kontraindikace

Seroquel PROLONG je kontraindikován při hypersenzitivitě na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku.

Kontraindikováno je také současné podávání inhibitorů cytochromu P450 3A4, tj. 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 Seroquel PROLONG je indikován k léčbě schizofrenie, bipolární poruchy a depresivních epizod v rámci MDD, je třeba zvažovat bezpečnostní profil léčiva s ohledem na diagnózu pacienta a uvažovanou dávku.

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

Děti a mladiství (10 až 17 let)

Nedoporučuje se podávat Seroquel PROLONG dětem a mladistvým do 18 let, neboť chybí data podporující použití u této věkové kategorie. Klinické studie prokázaly, že vedle známého bezpečnostního profilu přípravku, identifikovaného u dospělých (viz bod 4.8), existují některé nežádoucí účinky, které se vyskytují s vyšší frekvencí u dětí a mladistvých než u dospělých (zvýšená chuť k jídlu, zvýšené sérové koncentrace prolaktinu a extrapyramidové symptomy). Jeden nežádoucí účinek nebyl dříve identifikován u dospělých (zvýšený krevní tlak). U dětí a adolescentů byly též pozorovány změny funkce štítné žlázy.

Nebyla studována dlouhodobá bezpečnost podávání, tj. delší než 26týdenní vliv léčby na růst a vyvrávání. Dlouhodobý vliv na kognitivní a behaviorální vývoj není znám.

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

Sebevražda / sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškození a sebevraždy (příhod spojených se sebevraždami). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významnému dočasnému ústupu nemoci. Jestliže se zlepšení neprojeví během několika prvních nebo dalších týdnů léčby, měli by pacienti být pečlivě sledováni až do té doby, dokud nedojde ke zlepšení stavu pacienta. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stádiích uzdravování zvýšit.

Dále je třeba zvážit možné riziko sebevražedného chování po náhlém vysazení terapie kvetiapinem vzhledem ke známým rizikovým faktorům nemoci samé.

Zvýšené riziko sebevražedných myšlenek může být spojeno též s klinickým stavem, pro který je Seroquel PROLONG předepisován. Tento stav může zahrnovat komorbidity depresivní nemoci. Při léčbě pacientů s depresivní nemocí je třeba stejné opatrnosti jako při léčbě jiných psychiatrických onemocnění.

Pacienti s anamnézou sebevražedných myšlenek a pacienti, kteří vykazují vyšší míru idealizací o sebevraždě před zahájením léčby, vykazují vyšší riziko sebevražedných myšlenek a pokusů o sebevraždu a měli by být pečlivě sledováni v průběhu léčby. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií s antidepresivy u dospělých pacientů s psychiatrickým onemocněním prokázala zvýšené riziko sebevražedného chování u pacientů léčených antidepresivy ve srovnání s placebem u pacientů mladších než 25 let.

Pečlivé sledování pacientů, zvláště však pacientů se zvýšeným rizikem, by mělo doprovázet léčbu především při zahajování léčby a při změně dávkování. Pacienti (a jejich pečovatelé) by měli být obeznámeni s tím, aby si všímali každého klinického zhoršení stavu, sebevražedného chování nebo sebevražedných myšlenek a neobvyklých změn chování a okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, jakmile se tyto příznaky objeví.

V kratších placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s depresivními epizodami v rámci bipolární poruchy bylo pozorováno zvýšené riziko sebevražedných příhod u mladých dospělých pacientů (mladších než 25 let), kterým byl podáván kvetiapin ve srovnání s těmi, kterým bylo podáváno placebo (3,0 % vs. 0 %). V klinických studiích u depresivní nemoci 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.

Ospalost

Léčba kvetiapiinem byla spojena s ospalostí a podobnými příznaky, např. sedace (viz bod 4.8). V klinickém hodnocení u pacientů s bipolární depresí a depresivní nemocí byly tyto příznaky pozorovány první 3 dny léčby a byly většinou mírné až střední intenzity. Pacienti s bipolární depresí a pacienti s depresivními epizodami v rámci MDD s významnými projevy ospalosti vyžadují častější kontakt alespoň po dobu 2 týdnů od nástupu ospalosti, nebo až do zlepšení projevů. Lze uvažovat i o ukončení léčby.

Léčba kvetiapiinem je spojena s projevy ortostatické hypotenze a s tím spojenými závratěmi (viz bod 4.8) které se, podobně jako ospalost, vyskytují především při úvodní titraci dávky. Tyto okolnosti mohou zvýšit výskyt náhodných poranění v důsledku pádu, zvláště u starší populace. Z tohoto důvodu by měli být pacienti poučeni, aby byli opatrní, dokud nebudou přesně znát potenciální vliv léčby na svůj organismus.

Jiná současná onemocnění

Zvýšené opatrnosti je třeba při podávání přípravku Seroquel PROLONG pacientům s kardiovaskulárními a cerebrovaskulárními chorobami, nebo jinými stavy spojenými s rizikem rozvoje hypotenze. Seroquel PROLONG může vyvolat ortostatickou hypotenzi, zejména při úvodní titraci dávky. Pokud se hypotenze rozvine, je třeba snížit dávku a dávku titrovat pomaleji. Pomalejší titrace dávky může být žádoucí u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním.

Epileptické paroxysmy

V kontrolovaných klinických studiích nebyl zjištěn rozdíl v incidenci záchvatů mezi pacienty léčenými kvetiapiinem a placebem. Stejně jako u jiných antipsychotik se doporučuje věnovat zvýšenou pozornost léčbě pacientů, kteří udávají výskyt křečí v anamnéze (viz bod 4.8).

Dysfagie

Dysfagie (viz též bod 4.8) a aspirace byly hlášeny v souvislosti s přípravkem Seroquel. Ačkoliv nebyl prokázán příčinný vztah mezi aspirační pneumonií a přípravkem Seroquel, je třeba u pacientů s rizikem aspirační pneumonie postupovat opatrně.

Extrapyramidové symptomy (EPS)

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

Použití kvetiapiinu bylo spojeno s vývojem akathisie, charakterizované subjektivně nepříjemným či tísnivým pocitem neklidu a potřeby hýbat se často ve spojení s neschopností sedět či stát v klidu. Tyto projevy jsou nejpravděpodobnější v průběhu prvních týdnů léčby. U pacientů s těmito projevy může být zvyšování dávky škodlivé.

Tardivní dyskineze

Tardivní dyskineze je syndrom potenciálně ireverzibilních, mimovolných dyskinetických pohybů, které se mohou vyvinout u pacientů léčených antipsychotiky včetně kvetiapiinu. Pokud se objeví příznaky tardivní dyskineze, je třeba dávku přípravku Seroquel PROLONG snížit nebo léčbu přerušit. Příznaky tardivní dyskineze se mohou zhoršit nebo dokonce objevit až po přerušení léčby (viz bod 4.8).

Neuroleptický maligní syndrom

Neuroleptický maligní syndrom je dáván do souvislosti s antipsychotickou léčbou, včetně kvetiapiinu (viz bod 4.8). Ke klinickým příznakům patří hypertermie, alterace psychiky, svalová ztuhlost, nestabilita autonomního nervového systému a zvýšená hodnota

kreatinfosfokinázy. V těchto případech je třeba léčbu přípravkem Seroquel PROLONG přerušit a zahájit odpovídající léčbu.

Těžká neutropenie

Těžká neutropenie ($< 0,5 \times 10^9/l$) byla v průběhu klinického hodnocení hlášena méně často. Většina případů těžké neutropenie se vyskytla v průběhu několika měsíců od zahájení léčby kvetiapiinem. Souvislost s dávkou léčiva nebyla potvrzena. V peregistračním období bylo zjištěno, že k úpravě leukopenie a/nebo neutropenie došlo po přerušení léčby kvetiapiinem. Možnými rizikovými faktory pro vznik neutropenie jsou: existující nízký počet bílých krvinek a neutropenie vyvolaná léky v anamnéze. Léčbu kvetiapiinem je třeba přerušit u pacientů s počtem neutrofilů $1,0 \times 10^9/l$. U těchto pacientů je třeba sledovat příznaky infekce a pravidelně kontrolovat počet neutrofilů, dokud nepřesáhnou hodnotu $1,5 \times 10^9/l$ (viz bod 4.8).

Interakce

(Viz též bod 4.5.)

Současné užívání kvetiapiinu a induktorů jaterních enzymů, jako je karbamazepin nebo fenytoin, může významně snížit plazmatické koncentrace kvetiapiinu a ovlivnit účinnost léčby. Pokud pacient užívá induktory jaterních enzymů, je třeba před započítím léčby zvážit předpokládaný prospěch léčby přípravkem Seroquel PROLONG a možná rizika vysazení léčby induktory jaterních enzymů. Jakákoliv změna léčby induktory jaterních enzymů musí být postupná, a pokud je to potřebné, je možné ji nahradit léčivem, které není induktorem jaterních enzymů (např. valproát sodný).

Tělesná hmotnost

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

Hyperglykémie

V průběhu léčby kvetiapiinem byla vzácně hlášena hyperglykémie nebo exacerbace diabetes mellitus občas spojené s ketoacidózou nebo komatem, včetně fatálních případů (viz bod 4.8). V některých případech byl hlášen předcházející nárůst tělesné hmotnosti, což může být predisponující faktor. Diabetické pacienty a pacienty s rizikovými faktory pro výskyt diabetes mellitus je třeba klinicky sledovat. Pacienty léčené antipsychotiky, včetně kvetiapiinu, je třeba sledovat na projevy a příznaky hyperglykémie (např. polydipsie, polyurie, polyfagie a slabosti) a u pacientů s diabetes mellitus nebo rizikovými faktory pro diabetes mellitus je třeba pravidelně kontrolovat hladinu glukosy v krvi. Je třeba pravidelně kontrolovat tělesnou hmotnost.

Lipidy

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

Metabolické riziko

Vzhledem k pozorovaným změnám v tělesné hmotnosti, glykémii (viz hyperglykémie) a lipidech v klinických studiích může dojít u jednotlivých pacientů ke zhoršení profilu metabolického rizika, které je třeba léčit na základě klinického stavu pacienta a zvážení lékaře (viz též bod 4.8).

Prodloužení QT intervalu

V klinickém použití nedocházelo k trvalému prodloužení absolutní hodnoty QT intervalu. V peregistračním období byly hlášeny případy prodloužení intervalu QT při použití terapeutických dávek (viz bod 4.8) a při předávkování (viz bod 4.9). Podobně jako u jiných antipsychotik je třeba opatrnosti, pokud je kvetiapiin podáván pacientům s kardiovaskulárním

onemocněním nebo rodinnou anamnézou prodloužení QT intervalu. Stejnou pozornost je třeba věnovat při současném podávání s léčivými, která prodlužují QT interval, neuroleptiky, zvláště u starších pacientů, u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu, městnavým srdečním selháním, srdeční hypertrofií, hypokalemií a hypomagnesemií (viz bod 4.5).

Vysazení léčby

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

Léčba psychózy u starších pacientů s demencí

Seroquel Prolong není schválen k léčbě psychózy u starších pacientů s demencí.

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

Meta-analýzou u atypických antipsychotik bylo zjištěno, že starší pacienti s demencí mají zvýšené riziko smrti ve srovnání pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Ve dvou desetitýdenních placebem kontrolovaných klinických studiích s kvetiapiinem a se stejnou populací subjektů hodnocení (n = 710, průměrný věk: 83 let, interval: 56-99 let) byla incidence mortality ve skupině léčené kvetiapiinem 5,5 % vs 3,2 % ve skupině s placebem. Pacienti v těchto studiích umírali z různých důvodů, jež byly v souladu s očekáváním u této populace. Tato data nezakládají příčinný vztah mezi léčbou kvetiapiinem a úmrtími starších pacientů s demencí.

Laktosa

Seroquel Prolong obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnou dědičnou intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

Žilní tromboembolismus

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

Další informace

Jsou k dispozici pouze omezené informace o užívání kvetiapiinu v kombinaci s divalproexem či lithiem při léčení středně těžkých a těžkých manických epizod, kombinační terapie však byla dobře snášena (viz body 4.8 a 5.1). Údaje svědčí o příznivém efektu v 3. týdnu léčby.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k primárnímu účinku kvetiapiinu na centrální nervový systém, je třeba věnovat zvýšenou pozornost podávání přípravku Seroquel Prolong v kombinaci s jinými centrálně působícími léky nebo alkoholem.

Kvetiapiin je metabolizován převážně cytochromem P450 3A4 (CYP3A4). V interakční studii se zdravými dobrovolníky vedlo současné podávání kvetiapiinu (dávka 25 mg) a ketokonazolu (inhibitor CYP 3A4) k 5 až 8násobnému zvýšení AUC pro kvetiapiin. Z tohoto důvodu je

souběžné podávání kvetiapinu a inhibitorů CYP3A4 kontraindikováno. Nedoporučuje se užívat kvetiapin spolu s grapefruitovou šťávou.

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

Současné podávání kvetiapinu a fenytoinu (induktor jaterních enzymů) zvyšuje clearance kvetiapinu přibližně o 450 %. Pokud pacient užívá induktory jaterních enzymů, je třeba před započítím léčby zvážit předpokládaný prospěch z léčby přípravkem Seroquel PROLONG a možná rizika po vysazení léčby induktory jaterních enzymů. Jakákoliv změna léčby induktory jaterních enzymů musí být postupná a pokud je to potřebné, je možné ji nahradit léčivem, které není induktorem jaterních enzymů (např. valproát sodný).

Farmakokinetika kvetiapinu není významně ovlivněna současným podáváním antidepresiv imipraminu (inhibitor CYP2D6) nebo fluoxetinu (inhibitor CYP3A4 a CYP2D6).

Farmakokinetika kvetiapinu se významně nemění při současném podávání s antipsychotiky risperidonem a haloperidolem. Při současném podávání kvetiapinu a thioridazinu se clearance kvetiapinu zvýšila o asi 70 %.

Farmakokinetika kvetiapinu se nemění při současném podávání cimetidinu.

Při současném podávání kvetiapinu a lithia nedochází ke změnám farmakokinetiky lithia.

Při současném podávání valproátu sodného a kvetiapinu nedochází ke klinicky významné změně farmakokinetiky obou léčiv.

Nebyly provedeny interakční studie s běžně používanými kardiovaskulárními přípravky.

Je třeba opatrnost při současném podávání kvetiapinu a léčiv, která způsobují elektrolytovou nerovnováhu nebo prodlužují QT interval (viz bod 4.4).

U pacientů užívajících kvetiapin byly hlášeny falešně pozitivní výsledky vyšetření enzymovou imunoesejí pro metadon a tricyklická antidepresiva. Doporučuje se potvrdit nejisté výsledky imunoeseje vhodnou chromatografickou metodou.

4.6 Těhotenství a kojení

Bezpečnost a účinnost podávání kvetiapinu těhotným ženám nebyla zjišťována.

Zkoušky na zvířatech dosud neodhalily žádná nebezpečí, avšak nebyl dosud sledován vliv na vývoj očí u plodu. Seroquel PROLONG lze podávat v těhotenství pouze tehdy, když očekávaný efekt léčby převáží nad možnými riziky. Pokud byl kvetiapin podáván v průběhu těhotenství, byly u novorozence pozorovány příznaky z vysazení.

Existují publikované zprávy o vylučování kvetiapinu do mateřského mléka u lidí, ovšem stupeň exkrece nebyl konzistentní. Ženám, které užívají přípravek Seroquel PROLONG, se proto kojení v průběhu léčby nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem ke primárnímu účinku kvetiapinu na centrální nervový systém může kvetiapin ovlivňovat činnosti vyžadující zvýšenou pozornost. Pacientům je třeba proto doporučit, aby neřídili motorová vozidla, ani nevykonávali jiné činnosti vyžadující zvýšenou pozornost (např. obsluha strojů) do doby, než budou znát svoji individuální vnímavost.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky při léčbě kvetiapinem jsou: ospalost, závrať, sucho v ústech, mírná slabost, zácpa, tachykardie, ortostatická hypotenze a dyspepsie.

Podobně jako u jiných antipsychotik se může vyskytnout nárůst tělesné hmotnosti, synkopa, maligní neuroleptický syndrom, leukopenie, neutropenie a periferní edémy.

Nežádoucí účinky spojené s léčbou kvetiapinem jsou uvedeny v následujícím přehledu ve formátu podle "CIOMS III Working Group, 1995".

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je vyjádřena následovně: velmi časté: $\geq 1/10$, časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté: $\geq 1/1000$ až $< 1/100$, vzácné: $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$, velmi vzácné: ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: leukopenie^{1,27}

Méně časté: trombocytopenie

Není známo: neutropenie¹

Poruchy imunitního systému

Méně časté: reakce z přecitlivělosti

Velmi vzácné: anafylaktická reakce⁶

Endokrinní poruchy:

Časté: hyperprolaktinémie¹⁶

Velmi vzácné: atypická sekrece antidiuretického hormonu

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: zvýšená chuť k jídlu

Méně časté: hyponatrémie²⁴

Velmi vzácné: diabetes mellitus^{1,5,6}

Psychiatrické poruchy:

Časté: abnormální sny a noční můry, idealizace o sebevraždě a sebevražedné chování²⁵

Vzácné: náměsíčnost a jiné podobné příhody

Poruchy nervového systému

Velmi časté: závrať^{4,17}, ospalost^{2,17}, bolest hlavy

Časté: extrapyramidové symptomy^{1,22}, dysartrie

Méně časté: epileptické paroxysmy¹, syndrom neklidných nohou, tardivní dyskineze^{1,6}, synkopa^{1,4,17}

Srdeční poruchy

Časté: tachykardie⁴, palpitace²²

Poruchy oka

Časté: neostré vidění

Cévní poruchy

Časté: ortostatická hypotenze^{4,17}

Vzácné: žilní tromboembolismus¹

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: dušnost²²

Méně časté: rýma

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: sucho v ústech

Časté: zácpa, dyspepsie, zvracení²⁶

Méně časté: dysfagie^{1,8}

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: žloutenka⁶

Velmi vzácné: zánět jater (hepatitida)⁶

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi vzácné: angioedém⁶, Stevens-Johnsonův syndrom⁶

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Velmi vzácné: rhabdomyolýza

Poruchy reprodukčního systému a choroby prsu

Méně časté: sexuální dysfunkce

Vzácné: priapismus, galaktorea, zvětšování prsů, poruchy menstruace

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: symptomy související s vysazením léku^{1,10}

Časté: mírná astenie, periferní edém, podrážděnost, pyrexie

Vzácné: maligní neuroleptický syndrom¹, hypotermie

Vyšetření

Velmi časté: zvýšení hladin sérových triglyceridů^{1,11}, zvýšení celkového cholesterolu (zejména LDL-cholesterolu)^{1,12}, snížení hladin HDL-C^{1,18}, nárůst tělesné hmotnosti⁹, snížená hladina hemoglobinu²⁰

Časté: zvýšené hladiny sérové alanin-aminotransferázy (ALT)³, zvýšené hladiny gama-glutamyltransferázy³, snížení počtu neutrofilů^{1,21}, zvýšené hladiny eosinofilů²⁸, zvýšení glukosy v krvi až na hodnoty hyperglykémie^{1,7}, snížení celkového T₄²³, snížení volného T₄²³, snížení celkového T₃²³, zvýšení TSH²³

Méně časté: zvýšené hladiny sérové aspartát-aminotransferázy (AST)³, snížení počtu trombocytů¹⁴, prodloužení interval QT^{1,13,19}, snížení volného T₃²³

Vzácné: zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi¹⁵

¹ Viz bod 4.4

² Může se objevit ospalost během prvních dvou týdnů léčby, která obvykle při dalším užívání kvetiapinu vymizí.

³ U některých pacientů léčených kvetiapinem docházelo k asymptomatickému zvýšení (změna z normálních hodnot na hodnoty > 3násobek horní hranice normy naměřené kdykoliv) sérových transamináz (ALT, AST) nebo gama-glutamyltransferázy. Při pokračování v léčbě se zvýšené hodnoty obvykle vrátily k normě.

⁴ Kvetiapin může, stejně jako další antipsychotika vyvolávající blokádu α_1 -adrenergických receptorů, vyvolat ortostatickou hypotenzi se závratěmi a tachykardií, u některých pacientů se synkopou. Uvedené nežádoucí účinky se objevují zejména při úvodní titraci dávkou (viz bod 4.4).

5 Během léčby byla ve velmi vzácných případech hlášena exacerbace diabetes mellitus.
6 Výpočet frekvence uvedených nežádoucích účinků byl prováděn pouze
z poregistračního sledování.
7 Hladina glukosy v krvi nalačno ≥ 126 mg/100 ml nebo ≥ 200 mg/100 ml po jídle
minimálně v jednom případě.
8 Zvýšený výskyt dysfagie při podávání přípravku Seroquel ve srovnání s placebem byl
pozorován pouze v klinických studiích zaměřených na bipolární depresi.
9 Objevuje se převážně během prvních týdnů léčby.
10 V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích v monoterapii
zaměřených na zhodnocení symptomů, které souvisejí s vysazením léku, byla celková
incidence symptomů z vysazení léku po náhlém ukončení léčby 16 % pro kvetiapin a
7,3 % pro placebo. Celkový výskyt jednotlivých nežádoucích příhod (např. nespavost,
nausea, bolest hlavy, průjem, zvracení, závratě a podrážděnost) nepřesáhl 6,7 %
v žádné ze sledovaných skupin a tyto příznaky obvykle ustoupily do 1 týdne po
vysazení léku.
11 Triglyceridy > 200 mg/100 ml, zaznamenané minimálně jednou.
12 Cholesterol > 240 mg/100 ml, zaznamenaný minimálně jednou.
13 Viz text níže.
14 Trombocyty $\leq 100 \times 10^9/l$ zjištěné alespoň jednou.
15 Na základě hlášení nežádoucích příhod z klinického hodnocení - zvýšené hodnoty
kreatinfosfokinázy v krvi nezávisle na maligním neuroleptickým syndromu.
16 Hodnoty prolaktinu (pacienti starší než 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.
17 Může vest k pádu.
18 HDL cholesterol: < 40 mg/100 ml (1,025 mmol/l) u mužů; < 50 mg/100 ml
(1,282 mmol/l) u žen naměřené kdykoliv.
19 Výskyt pacientů s posunem QTc z < 450 ms na ≥ 450 ms a o více než 30 ms.
V placebem kontrolovaných klinických studiích s kvetiapinem byl výskyt pacientů
s klinicky významným posunem QTc podobný ve skupině s placebem i kvetiapinem.
20 Snížená hladina hemoglobinu < 13 g/100 ml u mužů, < 12 g/100 ml u žen alespoň při
jednom vyšetření bylo nalezeno u 11 % pacientů užívajících kvetiapin v klinických
studiích včetně otevřené fáze. V krátkodobých kontrolovaných studiích bylo snížení
hladiny hemoglobinu < 13 g/100 ml u mužů, < 12 g/100 ml u žen alespoň při jednom
vyšetření nalezeno u 8,3 % pacientů užívajících kvetiapin a 6,2 % pacientů užívajících
placebo.
21 Ve všech krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích v monoterapii
u pacientů s bazální hodnotou počtu neutrofilů $\geq 1,5 \cdot 10^9/l$ byl výskyt alespoň jednoho
výsledku vyšetření $< 1,5 \cdot 10^9/l$ u pacientů léčených kvetiapinem 1,9 % a u pacientů,
kterým bylo podáváno placebo, 1,3 %. Výsledek vyšetření $\geq 0,5$ až $< 1,0 \cdot 10^9/l$ byl
u pacientů léčených kvetiapinem i u pacientů, kterým bylo podáváno placebo, 0,2 %.
V klinických studiích prováděných před schválením dodatku k protokolu o ukončení
léčby u pacientů s bazální hodnotou počtu neutrofilů $\geq 1,5 \cdot 10^9/l$, u kterých došlo ke
snížení hodnoty počtu neutrofilů na $< 1,0 \cdot 10^9/l$ vlivem prováděné léčby, byl výskyt
alespoň jednoho vyšetření počtu neutrofilů $< 0,5 \cdot 10^9/l$ ve skupině léčené kvetiapinem
0,21 % a ve skupině, které bylo podáváno placebo, 0 %.
22 Viz bod 5.1.
23 Na podkladě posunu od normálních hodnot na počátku studie až k potenciálně klinicky
závažným hodnotám kdykoliv ve všech studiích. Posun u celkového T_4 , volného T_4 ,
celkového T_3 a volného T_3 je definován jako $< 0,8$ krát dolní mez normálních hodnot
(pmol/l) a posun u TSH > 5 MJ/l naměřené kdykoliv.
24 Posun z > 132 mmol/l na < 132 mmol/l naměřený alespoň jednou.
25 V průběhu léčby a krátce po ukončení léčby přípravkem Seroquel PROLONG byly
hlášeny případy idealizace o sebevraždě a sebevražedného chování.
26 Na podkladě zvýšené frekvence zvracení u starších pacientů (> 65 let).

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

Při podávání neuroleptic byly hlášeny případy prolongace interval QT, komorových arytmií, náhlé nevysvětlitelné smrti, srdeční zástavy a torsades de pointes a jsou považovány za skupinový efekt.

Hormony štítné žlázy

Léčba kvetiapinem je spojena s poklesem hladin hormonů štítné žlázy závislým na dávce. V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích byl výskyt potenciálně klinicky významného posunu hladin hormonů štítné žlázy: celkového T₄: 3,4 % pro kvetiapin vs. 0,6 % pro placebo; volného T₄: 0,7 % pro kvetiapin vs. 0,1 % pro placebo; celkového T₃: 0,54 % pro kvetiapin vs. 0,0 % pro placebo; volného T₃: 0,2 % pro kvetiapin vs. 0,0 % pro placebo. Výskyt posunu TSH byl 3,2 % pro kvetiapin vs. 2,7 % pro placebo. V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích v monoterapii byl výskyt reciprokých klinicky potenciálně významných posunů T₃ a TSH 0,0 % pro kvetiapin i placebo a 0,1 % pro kvetiapin vs. 0,0 % pro placebo pro posuny T₄ a TSH. Tyto posuny hladin hormonů štítné žlázy nejsou obvykle spojeny s klinickou symptomatologií hypothyreoidismu. Pokles celkového T₄ a volného T₄ byl maximální během prvních 6 týdnů léčby kvetiapinem, při dlouhodobé léčbě nedošlo k dalšímu snížení. Téměř ve všech případech, nezávisle na délce léčby, došlo po vysazení kvetiapinu k úpravě hladin celkového T₄ a volného T₄. Pouze po vyšších dávkách byl pozorován mírný pokles celkového T₃ a reverzního T₃. U 8 pacientů, u kterých byly měřeny hladiny TBG, se hladiny neměnily.

Děti a mladiství do 18 let

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

Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány následovně.: velmi časté ($> 1/10$), časté ($> 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($> 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($> 1/10\ 000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: Zvýšená chuť k jídlu

Vyšetření

Velmi časté: Zvýšené hladiny prolaktinu¹, zvýšený krevní tlak²

Poruchy nervového systému

Velmi časté: Extrapyramidové symptomy³

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: Podrážděnost⁴

¹ Hladiny prolaktinu (pacienti < 18 let): > 20 ug/l ($> 869,56$ pmol/l) u mužů; > 26 ug/l ($> 1130,428$ pmol/l) u žen naměřené kdykoliv. Méně než 1 % pacientů mělo vzestup hladin prolaktinu > 100 ug/l.

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

3. Viz bod 5.1.
4. Poznámka: Frekvence je konzistentní s frekvencí pozorovanou u dospělých, ale podrážděnost může být u dětí a adolescent spojena s jinými klinickými důsledky ve srovnání s dospělými.

4.9 Předávkování

Bylo hlášeno jedno úmrtí pacienta v klinické studii po akutním předávkování 13,6 g kvetiapinu a v peregistračním sledování po požití 6 g přípravku Seroquel. Bylo hlášeno přežití pacienta po akutním předávkování 30 g kvetiapinu. V peregistračním sledování byly velmi vzácně hlášeny případy předávkování samotným kvetiapinem vedoucí ke smrti, komatu či prodloužení intervalu QT.

Pacienti se závažným srdečním onemocněním mají větší riziko projevů z předávkování (viz bod 4.4).

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

Kvetiapin nemá specifické antidotum. V případě těžké intoxikace je třeba zvážit možnost současné intoxikace několika látkami a doporučuje se léčba na jednotce intenzivní péče, včetně zajištění průchodnosti dýchacích cest, zabezpečení dostatečné ventilace a přísunu kyslíku, a dále pravidelné sledování a podpora kardiovaskulárního systému. Ačkoliv dosud nebyla studována prevence absorpce při předávkování, může být indikován výplach žaludku, pokud možno do jedné hodiny po požití, a podání aktivního uhlí.

Refrakterní hypotenzi v případech předávkování kvetiapinem je třeba léčit vhodným způsobem, např. intravenózním podáním tekutin či sympatomimetik (nejsou vhodné adrenalin a dopamin, neboť stimulace beta receptorů může zhoršovat hypotenzi při současné blokáde alfa receptorů kvetiapinem).

Lékařský dohled a sledování životních funkcí musí pokračovat až do úplného vyléčení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antipsychotika, diazepiny, oxazepiny a thiazepiny

ATC kód: N05A H04

Mechanismus účinku

Kvetiapin je atypické antipsychotikum. Kvetiapin a N-desalkylkvetiapin, jeho aktivní metabolit v lidské plazmě, interagují s celou řadou receptorů pro neurotransmitery. Kvetiapin a N-desalkylkvetiapin mají afinitu k serotoninovým (5HT₂) a dopaminovým D₁ a D₂ receptorům v mozku. Na podkladě interakce s těmito receptory v mozku jsou vysvětlovány klinické antipsychotické vlastnosti přípravku Seroquel PROLONG. Slabé extrapyramidové nežádoucí účinky (EPS) ve srovnání s typickými antipsychotiky jsou připisovány kombinaci receptorového antagonismu s vyšší selektivitou pro 5HT₂ oproti D₂. N-desalkylkvetiapin má též vysokou afinitu k adrenalinovému přenašeči ("norepinephrine transporter" - NET). Kvetiapin a N-desalkylkvetiapin mají také vysokou afinitu k histaminovým a adrenergním α₁-receptorům a nízkou afinitu k adrenergním α₂ a serotoninovým 5HT_{1A} receptorům. Kvetiapin nemá afinitu k muskarinovým a benzodiazepinovým receptorům.

Farmakodynamické účinky

Kvetiapin prokázal účinek ve zkouškách, které se používají k testování antipsychotického účinku, jako jsou např. podmíněné obranné reflexy. Kvetiapin potlačuje též účinky dopaminových agonistů, což bylo prokázáno na základě behaviorálních hodnocení a elektrofyziologických měření. Kvetiapin zvyšuje koncentraci metabolitů dopaminu, což je neurochemický ukazatel blokády D₂ receptorů.

V předklinických testech určených k predikci EPS měl kvetiapin profil atypického antipsychotika, který se liší od profilu typických antipsychotik. Po dlouhodobém podávání kvetiapinu nevzniká supersenzitivita dopaminových D₂ receptorů. Při užití dávek dostatečně blokujících D₂ receptory dochází jen k málo vyjádřené katalepsii. Kvetiapin má při dlouhodobém podávání selektivní účinek na limbický systém tím, že vyvolává depolarizační blokádu mesolimbických, ale nikoliv nigrostriálních dopaminových neuronů. Při akutním a chronickém podávání opicím rodu *Cebus* po předchozí senzibilizaci haloperidolem nebo bez senzibilizace vykazuje kvetiapin minimální pohotovost k dystonickým reakcím. Výsledky těchto pokusů predikují, že by Seroquel PROLONG měl mít minimální schopnost vyvolávat EPS. Předpokládá se, že látky, které mají malou schopnost vyvolávat EPS, mají pravděpodobně i nižší schopnost vyvolat tardivní dyskinezi (viz bod 4.8).

Není známo, do jaké míry se N-desalkylkvetiapin podílí u lidí na farmakologické aktivitě přípravku Seroquel PROLONG.

Klinická účinnost

Schizofrenie

Účinnost přípravku Seroquel PROLONG 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 (Seroquel – Seroquel PROLONG) u ambulantních pacientů se stabilizovanou schizofrenií.

Primárním cílovým parametrem v placebem kontrolované klinické studii byla změna celkového skóre ve škále PANSS mezi bazální hodnotou a konečnou hodnotou. Seroquel PROLONG 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 (Seroquel – Seroquel PROLONG) 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 Seroquel 400 mg až Seroquel 800 mg denně byla účinnost zachována i po převedení na ekvivalentní denní dávku Seroquel PROLONG podávanou jednou denně.

V dlouhodobé studii u pacientů se stabilizovanou schizofrenií, kterým byla podávána udržovací dávka Seroquel PROLONG po dobu 16 týdnů, byl Seroquel PROLONG účinnější než placebo při hodnocení prevence relapsů. Odhadované riziko relapsu po šesti měsících léčby bylo 14,3 % ve skupině Seroquel PROLONG a 68,2 % ve skupině placebo. Průměrná podávaná dávka byla 669 mg. S léčbou přípravkem Seroquel PROLONG 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 přípravkem Seroquel PROLONG.

Bipolární porucha

Seroquel vykázal vyšší účinnost než placebo ve snížení manických symptomů ve 3. a 12. týdnu ve dvou klinických studiích při léčbě středně závažné až závažné manické epizody. Významná účinnost Seroquel PROLONG byla dále demonstrována ve srovnání s placebem v další 3týdenní studii. Seroquel PROLONG byl podáván v dávkovém rozmezí 400 až 800 mg/den a průměrná dávka byla asi 600 mg/den. Údaje o podávání přípravku Seroquel v kombinaci s divalproexem nebo lithiem u akutní středně závažné až závažné manické epizody v týdnu 3 a 6 jsou omezené, avšak kombinační 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 prokázal Seroquel PROLONG vyšší účinnost než placebo ve snížení celkového skóre podle MADRS.

Ve 4 dalších klinických studiích o délce 8 týdnů, které zahrnovaly pacienty se středně těžkou až těžkou depresivní epizodou (bipolární porucha I a II) byl Seroquel 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. V průběhu krátkodobého hodnocení nebyl pozorován dodatečný efekt dávky 600 mg/den oproti dávce 300 mg/den.

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

Ve dvou klinických studiích zaměřených na prevenci rekurence a hodnotících kvetiapin v kombinaci se stabilizátory nálady u pacientů s manickou, depresivní nebo smíšenou epizodou byla kombinace s kvetiapinem účinnější než monoterapie stabilizátory nálady v prodloužení času do rekurence jakékoliv epizody (manické, smíšené nebo depresivní). Kvetiapin byl podáván dvakrát denně v celkové dávce 400 mg až 800 mg v kombinaci s lithiem nebo valproátem.

Jedna dlouhodobá studie (až 2 roky léčby) hodnotila prevenci rekurence (recidiv) u pacientů s manickou, depresivní nebo smíšenou epizodou. Po odpovědi a stabilizaci na kvetiapinu bylo pokračování v léčbě kvetiapinem oproti záměně za placebo účinnější 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%). Významná část pacientů (25%) ve skupině s lithiem však měla medián hladin lithia mimo obvyklé terapeutické meze (0,6-1,2 mmol/l). U pacientů, kteří odpovídali na léčbu kvetiapinem, při srovnání pokračování léčby kvetiapinem ve srovnání s převedením na lithium, výsledky ukazují, že převod na lithium nevede k prodloužení doby do rekurence příhody.

Depresivní epizody v rámci depresivní nemoci

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

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost u pacientů s depresivní nemocí (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 přípravkem Seroquel PROLONG v monoterapii, avšak Seroquel PROLONG je indikován pouze jako přídatná léčba.

Ve třech ze čtyř klinických studií s přípravkem Seroquel PROLONG v monoterapii u pacientů s depresivní nemocí prokázal Seroquel PROLONG 150 mg a 300 mg/den vyšší účinnost než placebo ve snižování depresivních symptomů měřených jako zlepšení celkového skóre u pacientů s depresivní nemocí ve škále podle Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (průměrná změna LS oproti placebo o 2-4 body).

V klinické studii zaměřené na prevenci relapsu byli pacienti s depresivní epizodou stabilizováni v otevřené fázi studie přípravkem Seroquel PROLONG po dobu alespoň 12 týdnů a dále randomizováni do skupiny, které byl podáván Seroquel PROLONG jednou denně nebo placebo po dobu až 52 týdnů. Průměrná dávka přípravku Seroquel PROLONG v průběhu randomizované fáze studie byla 177 mg/den. Výskyt relapsu byl 14,2 % u pacientů léčených přípravkem Seroquel PROLONG a 34,4 % u pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

V krátkodobé 9týdenní studii s flexibilním dávkováním přípravku Seroquel PROLONG v rozmezí 50 mg až 300 mg u starších pacientů (66 až 89 let) bez demence denně 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 Seroquel PROLONG 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 přípravku seroquel PROLONG byla 160 mg/den. Snášenlivost přípravku Seroquel PROLONG jednou denně, až na výskyt extrapyramidových symptomů (viz bod 4.8 a “Klinická bezpečnost” níže), u starších pacientů byla srovnatelná se snášenlivostí pozorovanou u jiných dospělých (18-65 let). Podíl pacientů starších než 75 let byl 19 %.

Klinická bezpečnost

V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u schizofrenie a bipolární manie byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů podobný jako u placeba (schizofrenie: 7,8 % pro kvetiapin a 8,0 % pro placebo; bipolární manie: 11,2 % pro kvetiapin a 11,4 % pro placebo). Nejvyšší frekvence extrapyramidových symptomů byla pozorována u pacientů, kterým byl podáván kvetiapin ve srovnání s placebem, v krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u depresivní nemoci (MDD) a bipolární deprese. V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u bipolární deprese byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 8,9 % pro kvetiapin a 3,8 % pro placebo. V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích v monoterapii u depresivní nemoci byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 5,4 % pro Seroquel PROLONG a 3,2 % pro placebo. V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích v monoterapii u starších pacientů s depresivní nemocí byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 9,0 % pro Seroquel PROLONG a 2,3 % pro placebo. Výskyt jednotlivých nežádoucích příhod (tj. Akathisie, extrapyramidové poruchy, třes, dyskineze, dystonie, neklid, samovolné svalové kontrakce, psychomotorická hyperaktivita a svalová ztuhlost) nepřekročily 4 % v žádné léčebné skupině.

V krátkodobých (rozmezí od 3 do 8 týdnů) placebem kontrolovaných klinických studiích s fixními dávkami (50 mg/den až 800 mg/den) byl průměrný nárůst tělesné hmotnosti u pacientů léčených kvetiapinem 0,8 kg u denní dávky 50 mg až 1,4 kg u denní dávky 600 mg

(s nižším přírůstkem u denní dávky 800 mg) ve srovnání s 0,2 kg u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Podíl pacientů ve skupině léčené kvetiapiinem s přírůstkem $\geq 7\%$ tělesné hmotnosti kolísal od 5,3 % u denní dávky 50 mg do 15,5 % u denní dávky 400 mg (s nižším přírůstkem u denních dávek 600 mg a 800 mg) ve srovnání s 3,7 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

Dlouhodobější klinické studie k prevenci relapsu (v rozmezí od 2 do 36 týdnů) zahrnovaly otevřenou fázi studie, v průběhu které byl pacientům podáván kvetiapin, následovanou randomizovanou fází v průběhu, které byli pacienti randomizováni do větve s 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 paciento-roků vyšší u pacientů léčených kvetiapiinem ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo.

V placebem kontrolovaných klinických studiích v monoterapii u pacientů s výchozí hodnotou počtu neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$ byl výskyt alespoň jednoho měření $< 1,5 \times 10^9/l$ 1,72 % u pacientů léčených kvetiapiinem a 0,73 % u pacientů na placebo. V placebem kontrolovaných, otevřených klinických studiích s aktivním komparátorem u pacientů s výchozí hodnotou počtu neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$ byl výskyt alespoň jednoho měření $< 0,5 \times 10^9/l$ 0,21 % u pacientů léčených kvetiapiinem a 0 % u pacientů na placebo a výskyt měření v mezích $\geq 0,5$ až $< 1,0 \times 10^9/l$ byl 0,75 % u pacientů na kvetiapinu a 0,11 % u pacientů na placebo.

Děti a adolescenti (10 až 17 let)

Účinnost a bezpečnost přípravku Seroquel 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). V obou studiích byly vyřazeni pacienti, kteří neodpovídali na Seroquel. Léčba přípravkem Seroquel byla zahájena dávkou 50 mg/den, druhý den zvýšena na 100 mg/den a dále byla dávka titrována na cílovou dávku (manie 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 LS od bazální hodnoty v celkovém skóre YMRS (aktivní léčba minus placebo) -5,21 pro Seroquel 400 mg/den a -6,56 pro Seroquel 600 mg/den. Podíl pacientů odpovídajících na léčbu (zlepšení YMRS $\geq 50\%$) byl 64 % pro Seroquel 400 mg/den, 58 % pro 600 mg/den a 37 % pro placebo.

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

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

26týdenní otevřené fáze akutních studií (n=380 pacientů) s přípravkem Seroquel dávkovaným flexibilně v rozmezí 400-800 mg/den poskytly další bezpečnostní informace. U dětí a

adolescentů byl hlášen vzestup krevního tlaku; zvýšená chuť k jídlu, extrapyramidové symptomy a zvýšení sérových hladin prolaktinu bylo hlášeno s vyšší frekvencí u dětí a adolescentů než u dospělých (viz body 4.4 a 4.8).

Extrapyramidové symptomy

V krátkodobé placebem kontrolované studii v monoterapii u adolescentů (13-17 let) se schizofrenií byl kumulovaný výskyt extrapyramidových symptomů 12,9 % pro kvetiapin a 5,3 % pro placebo, ačkoliv výskyt jednotlivých nežádoucích účinků (tj. akathisia, třes, extrapyramidová porucha, hypokinéze, neklid, psychomotorická hyperaktivita, svalová ztuhlost a dyskineze) nepřesáhla 4,1 % v žádné léčebné skupině. V krátkodobé placebem kontrolované klinické studii u dětí a adolescentů (10-17 let) s bipolární mánií byl kumulovaný výskyt extrapyramidových symptomů 3,6 % pro kvetiapin a 1,1 % pro placebo. V dlouhodobé otevřené fázi studií na schizofrenii a bipolární mánií byl kumulovaný výskyt EPS závislých na léčbě 10 %.

Nárůst tělesné hmotnosti

V krátkodobých klinických studiích u pediatrické populace (10-17 let) přibralo 17 % pacientů užívajících kvetiapin a 2,5 % pacientů užívajících placebo ≥ 7 % své tělesné hmotnosti. Po korekci na normální růst v průběhu delší doby, byl vzestup alespoň 0,5 standardní odchylky od bazální hodnoty "Body Mass Index" (BMI) pokládán za klinicky významnou změnu; 18,3 % pacientů léčených kvetiapinem po dobu alespoň 26 týdnů splnilo toto kritérium.

Sebevraždy/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení stavu

V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích bez ohledu na věk a indikaci byl výskyt sebevražedných úmyslů 0,8 % pro kvetiapin (75/9238) i placebo (37/4745).

V krátkodobých placebem kontrolovaných studiích u pediatrických pacientů se schizofrenií byl výskyt sebevražedných úmyslů 1,4 % (2/147) pro kvetiapin a 1,3 % pro placebo (1/75) u pacientů < 18 let. V krátkodobých placebem kontrolovaných studiích u pediatrických pacientů s bipolární mánií byl výskyt sebevražedných úmyslů 1,0 % (2/193) pro kvetiapin a 0 % pro placebo (0/90) u pacientů < 18 let.

Katarakta/zákal oční čočky

V klinických studiích hodnotících kataraktogenní potenciál přípravku Seroquel ve srovnání s risperidonem při dlouhodobé léčbě pacientů se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou nebyl Seroquel v dávkách 200-800 mg/den horší než risperidon v dávkách 2 až 8 mg/den u pacientů exponovaných léčbě nejméně 21 měsíců (viz bod 5.3) při hodnocení 2letého zvýšení počtu příhod zvýšení stupně podle LOCS II (Lens Opacities Classification System II) zákalu oční čočky (Nuclear opalescence, Cortical, and Posterior Subcapsular standards for LOCS II).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Kvetiapin se po perorálním podání dobře vstřebává. Maximální plazmatické koncentrace kvetiapinu po podání Seroquel PROLONG je dosaženo 6 hodin po podání (t_{max}). Maximální molární koncentrace aktivního metabolitu N-desalkylkvetiapinu v ustáleném stavu dosahuje 35 % koncentrace kvetiapinu.

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

Ve studii zkoumající vliv složení stravy na biologickou dostupnost kvetiapinu bylo zjištěno, že potrava s vysokým obsahem tuku statisticky významně zvyšuje c_{\max} a AUC pro Seroquel PROLONG, tj. o 50 %, resp. 20 %. Není možné vyloučit, že potrava s vysokým obsahem tuku může mít na biodostupnost kvetiapinu ještě vyšší vliv. Lehká strava neměla významný vliv na c_{\max} a AUC kvetiapinu. Doporučuje se podávat Seroquel PROLONG jednou denně mimo jídlo.

Distribuce

Kvetiapin se přibližně z 83 % váže na plazmatické bílkoviny.

Metabolismus

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

Výzkumy prováděné *in vitro* ukázaly, že hlavním enzymem, který se podílí na metabolismu kvetiapinu zprostředkovaném cytochromem P450, je CYP3A4. N-desalkylkvetiapin je primárně tvořen a eliminován cestou CYP3A4.

Kvetiapin a několik jeho metabolitů (včetně N-desalkylkvetiapinu) 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 současné podávání kvetiapinu a jiných léčiv vedlo ke klinicky významné lékové inhibici metabolismu druhého léku zprostředkovaného cytochromem P450. Z výsledků studií na zvířatech vyplývá, že kvetiapin může indukovat enzymy cytochromu P450, avšak ve specifické interakční studii u psychotických pacientů nebylo po podání kvetiapinu zjištěno zvýšení aktivity cytochromu P450.

Eliminace

Poločas eliminace kvetiapinu je asi 7 hodin a N-desalkylkvetiapinu 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 N-desalkylkvetiapinu vyloučeného do moči je méně než 5 %.

Zvláštní populace

Pohlaví

Farmakokinetika kvetiapinu je stejná u mužů i u žen.

Starší pacienti

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

Pacienti se sníženou funkcí ledvin

U osob s těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je průměrná clearance kvetiapinu asi o 25 % nižší, ale individuální hodnoty clearance mohou být v rozmezí hodnot zdravých jedinců.

Pacienti se sníženou funkcí jater

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

Děti a adolescenti (10 až 17 let)

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

Nejsou dostupné žádné informace pro Seroquel PROLONG u dětí a mladistvých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Byla provedena řada testů na genotoxicitu *in vitro* a *in vivo* a nebyl nalezen žádný důkaz genotoxicity přípravku. U laboratorních zvířat při klinicky relevantních dávkách byly nalezeny následující odchylky, které dosud nebyly potvrzeny v dlouhodobém klinickém hodnocení.

U potkanů byla pozorována pigmentace štítné žlázy, u opic rodu *Cynomolgus* byla zjištěna hypertrofie folikulárních buněk štítné žlázy, snížení plazmatických hladin T_3 , snížení koncentrace hemoglobinu a počtu červených a bílých krvinek, u psů byla nalezena opacita oční čočky a katarakta. Monitorování klinických studií neodhalilo zákal oční čočky závislý na podávání léčiva (viz bod 5.1).

Tato zjištění je nutno brát v úvahu při zvažování prospěchu z léčby kvetiapinem a možného rizika pro pacienta.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety: mikrokrytalická celulóza, dihydrát citronanu sodného, monohydrát laktosy, magnesium-stearát, hypromelosa.

Potahová vrstva: hypromelosa, makrogol 400, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172) (Seroquel PROLONG 50 mg, 200 mg a 300 mg), červený oxid železitý (E172) (Seroquel PROLONG 50 mg).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC + PCTFE/ AL blistr, krabička.

Velikost balení:

Seroquel PROLONG 150 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Seroquel PROLONG 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Seroquel PROLONG 300 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Seroquel PROLONG 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

60 nebo 100 tablet s prodlouženým uvolňováním v jednom balení.

Seroquel PROLONG 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:

10, 60 nebo 100 tablet s prodlouženým uvolňováním v jednom balení.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca UK Limited, 2 Kingdom Street, London W2 6BD, Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Seroquel PROLONG 50mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 68/222/08-C
Seroquel PROLONG 150mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 68/672/09-C
Seroquel PROLONG 200mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 68/223/08-C
Seroquel PROLONG 300mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 68/224/08-C
Seroquel PROLONG 400mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 68/225/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Seroquel PROLONG 50 mg, 200 mg, 300 mg a 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 14.5.2008

Seroquel PROLONG 150 mg tablety s prodlouženým uvolňováním: 14.10.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

2.11.2011