

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Seroquel 25  
Seroquel 100  
Seroquel 200  
potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Seroquel 25: quetiapini fumaras 28,78 mg, což odpovídá 25 mg quetiapinum v 1 potahované tabletě.

Pomocná látka: 18 mg laktosy (vyjádřeno jako bezvodá laktosa) v jedné tabletě.

Seroquel 100: quetiapini fumaras 115,13 mg, což odpovídá 100 mg quetiapinum v 1 potahované tabletě.

Pomocná látka: 20 mg laktosy (vyjádřeno jako bezvodá laktosa) v jedné tabletě.

Seroquel 200: quetiapini fumaras 230,26 mg, což odpovídá 200 mg quetiapinum v 1 potahované tabletě.

Pomocná látka: 39 mg laktosy (vyjádřeno jako bezvodá laktosa) v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Seroquel 25: kulaté, bikonvexní, potahované tablety broskvové barvy, průměr tablet 6 mm.

Seroquel 100: kulaté, bikonvexní, potahované tablety žluté barvy, průměr tablet 8,5 mm.

Seroquel 200: kulaté, bikonvexní, potahované tablety bílé barvy, průměr tablet 11 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Seroquel je indikován:

- k léčbě schizofrenie
- k léčbě bipolární poruchy zahrnující:
  - o středně těžké až těžké manické epizody
  - o středně těžké až těžké depresivní epizody
  - o Prevence rekurence u pacientů s bipolární poruchou, u nichž manická nebo depresivní epizoda odpovídala na léčbu quetiapinemem.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Seroquel se podává dvakrát denně, samostatně nebo s jídlem.

Dospělí:

K léčbě schizofrenie se Seroquel 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 by měla být dávka titrována, až je dosaženo účinné dávky, obvykle v rozmezí 300-450 mg/den. Dávku je možno u jednotlivých pacientů upravit podle jejich klinické odpovědi a snášenlivosti v rozmezí 150-750 mg/den.

K léčbě manických epizod bipolární poruchy se první čtyři dny léčby podává 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.

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.

K léčbě depresivních epizod bipolární poruchy se Seroquel podává jednou denně na noc. Celková denní dávka 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 závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti lze dávku titrovat až na 600 mg/den. Antidepresivní účinky byly prokázány v dávkách 300 mg a 600 mg/den, ovšem nebyl prokázán dodatečný prospěch při podávání dávky 600 mg/den ve srovnání s dávkou 300 mg/den při krátkodobém podávání (viz bod 5.1).

Pokud je přípravek indikován k léčbě depresivní epizody bipolární poruchy, léčba by měla být vedena lékařem zkušeným v léčbě bipolární poruchy. V případě horší snášenlivosti přípravku je v individuálních případech možné zvážit redukci dávky až na 200 mg/den.

#### 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. Dávka by měla být upravena podle klinické odezvy a snášenlivosti u jednotlivých pacientů v dávkovém rozmezí 300 až 800 mg za den ve dvou denních dávkách. Při udržovací léčbě by měla být užívána nejnižší účinná dávka.

#### Starší pacienti:

Při podávání přípravku Seroquel i ostatních antipsychotik starším lidem je třeba zvýšené opatrnosti, zejména při úvodní titraci dávky. Dávku je třeba zvyšovat pomaleji a celková denní terapeutická dávka by měla být nižší než u mladších osob v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti pacienta. Průměrná plazmatická clearance kvetiapiinu je u starších lidí o 30-50 % nižší než u mladších lidí.

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

#### Děti a mladiství:

Nedoporučuje se podávat Seroquel 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 není třeba upravovat u pacientů se sníženou funkcí ledvin.

#### Pacienti se sníženou funkcí jater:

Kvetiapiin se intenzivně metabolizuje v játrech, a proto je třeba věnovat zvýšenou pozornost pacientům s poškozenou funkcí jater, zejména při úvodní titraci dávky. Pacienti s poškozenou funkcí jater by měli začínat na dávce 25 mg/den. Dávku je třeba zvyšovat o 25-50 mg/den, až je dosaženo účinné terapeutické dávky. Velikost dávky u jednotlivých pacientů závisí na jejich klinické odpovědi a snášenlivosti.

### **4.3 Kontraindikace**

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

Současné podávání inhibitorů cytochromu P4503A4, např. inhibitory HIV-proteáz, azolová antimykotika, erytromycin, klarithromycin a nefazodon, je kontraindikováno. Viz bod 4.5.

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

**Děti a mladiství (10 až 17 let)**

Nedoporučuje se podávat Seroquel 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 vyzrávání. 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 u bipolární poruchy je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování 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 stadiích uzdravování zvýšit.

V klinických studiích u pacientů s depresivní epizodou v rámci bipolární poruchy bylo pozorováno zvýšení rizika příhod spojených se sebevraždami u pacientů mladších 25 let, kteří byli léčeni kvetiapinem oproti placebo (3.0% vs. 0%).

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

***Ospalost***

Léčba kvetiapinem byla spojena s ospalostí a podobnými příznaky, např. sedace (viz bod 4.8). V klinickém hodnocení u pacientů s bipolární depresí byly tyto příznaky pozorovány první 3 dny léčby a byly většinou mírné až střední intenzity. Pacienti s bipolární depresí 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.

***Jiná současná onemocnění***

Zvýšené opatrnosti je třeba při podávání přípravku Seroquel pacientům s kardiovaskulárními a cerebrovaskulárními chorobami, nebo jinými stavy spojenými s rizikem rozvoje hypotenze. Kvetiapin může vyvolat ortostatickou hypotenzi, zejména při úvodní titraci dávky. Pokud se tyto komplikace objeví, je třeba snížit dávku nebo titrovat dávku pomaleji.

***Epileptické paroxysmy***

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

***Extrapyramidové symptomy (EPS)***

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

#### *Tardivní dyskineze*

Tardivní dyskineze je syndrom potenciálně ireverzibilních, mimovolných dyskinetických pohybů, které se mohou vyvinout u pacientů léčených antipsychotiky včetně kvetiapinu. Pokud se objeví příznaky tardivní dyskineze, je třeba snížit dávku přípravku Seroquel nebo přerušit léčbu. 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 léčby přípravkem Seroquel (viz bod 4.8). Klinická manifestace zahrnuje hypertermii, alteraci psychiky, svalovou ztuhlost, nestabilitu autonomního nervového systému a zvýšení hodnot kreatinfosfokinázy. V tomto případě je třeba léčbu přípravkem Seroquel přerušit a zahájit odpovídající léčbu.

#### *Těžká neutropenie*

V klinických studiích s přípravkem Seroquel byl méně často hlášen výskyt těžké neutropenie ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ). Většina případů těžké neutropenie se objevila v průběhu několika prvních měsíců léčby. Souvislost s dávkou léčiva nebyla potvrzena. Na základě peregistračních zkušeností se leukopenie a/nebo neutropenie upravila po ukončení léčby přípravkem Seroquel. Možnými rizikovými faktory pro vznik neutropenie jsou: preexistující nízký počet bílých krvinek a poléková neutropenie v anamnéze. Léčbu kvetiapinem je třeba přerušit u pacientů s počtem neutrofilů  $< 1,0 \times 10^9/l$ . Pacienty je třeba sledovat na příznaky infekce a pravidelně kontrolovat počet neutrofilů, dokud nepřesáhnou hodnotu  $1,5 \times 10^9/l$  (viz bod 5.1).

#### *Interakce*

Viz též bod 4.5.

Současné užívání kvetiapinu a induktorů jaterních enzymů, karbamazepin nebo fenytoin, může významně snížit plazmatické koncentrace kvetiapinu a účinnost léčby přípravkem Seroquel. O zahájení léčby přípravkem Seroquel u pacientů, kteří užívají induktory jaterních enzymů lze uvažovat pouze tehdy, pokud je lékař přesvědčen, že prospěch z léčby přípravkem Seroquel 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 léčivy bez indukčního potenciálu (např. valproát sodný).

#### *Tělesná hmotnost*

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

#### *Hyperglykémie*

Během léčby kvetiapinem byla vzácně hlášena hyperglykémie a/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. Pacienty s diabetes mellitus a pacienty s rizikem výskytu onemocnění diabetes mellitus je třeba klinicky sledovat. Pacienty léčené antipsychotiky, včetně kvetiapinu, 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 kvetiapinem 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 intervalu QT*

V klinickém hodnocení nedocházelo k trvalému prodloužení absolutní hodnoty intervalu QT. V poregistračním 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 potřebná opatrnost při předepisování kvetiapinu pacientům s kardiovaskulárním onemocněním nebo s rodinnou anamnézou prodloužení intervalu QT. Stejná opatrnost je potřebná při předpisu kvetiapinu s léčivými, která prodloužují QTc interval, neuroleptiky, zvláště u starších lidí, při předpisu pacientům s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu, městnavým srdečním selháním, hypertrofií myokardu, hypokalémií a hypomagnesemií (viz bod 4.5).

### *Vysazení léčby*

Při náhlém ukončení léčby kvetiapinem 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 není schválen k léčbě psychózy u starších pacientů s demencí.

V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s demencí bylo pozorováno 3násobně zvýšené riziko kardiovaskulárních nežádoucích účinků u některých atypických antipsychotik. Důvod zvýšeného rizika není znám. Zvýšené riziko nelze vyloučit u jiných antipsychotik a jiných populací pacientů. Seroquel je třeba používat opatrně u pacientů s rizikovými faktory pro mozkovou cévní příhodu.

Metaanalýzou u atypických antipsychotik bylo zjištěno, že starší pacienti s demencí mají zvýšené riziko smrti ve srovnání pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Ve dvou 10týdenních placebem kontrolovaných klinických studiích s kvetiapinem a se stejnou populací subjektů hodnocení (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. Výsledky těchto hodnocení nezakládají příčinný vztah mezi léčbou kvetiapinem a úmrtím u starších pacientů s demencí.

### *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.

### *Laktosa*

Seroquel obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnou dědičnou intolerancí galaktosy, Lappovým 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 tyto rizikové faktory rozpoznány a následně by měla být uplatněna preventivní opatření.

### *Další informace*

Existují pouze omezené údaje o současném použití kvetiapinu a divalproexu nebo lithia v průběhu akutních středně těžkých až těžkých manických epizod. Kombinační léčba je však dobře tolerována (viz body 4.8 a 5.1). Údaje ukazují na aditivní účinek 3. týden léčby.

#### **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 přípravku Seroquel v kombinaci s jinými centrálně působícími léky nebo alkoholem.

Kvetiapin je metabolizován převážně cytochromem P450(CYP)3A4. V interakční studii se zdravými dobrovolníky vedlo současné podávání kvetiapinu (dávka 25 mg) a ketokonazolu (inhibitor CYP3A4) k 5 až 8násobnému zvýšení AUC pro kvetiapin. Na podkladě tohoto zjištění je současné použití 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 k významnému zvýšení clearance kvetiapinu. Zvýšená clearance snížila systémovou dostupnost kvetiapinu (měřenou jako plocha pod křivkou – AUC) průměrně až na 13 % ve srovnání s kvetiapinem samotným. U některých pacientů bylo snížení ještě větší. V důsledku této interakce může dojít ke snížení plazmatických koncentrací kvetiapinu a snížení účinnosti přípravku Seroquel. Současné podávání kvetiapinu a fenytoinu (induktor mikrosomálních jaterních enzymů) vedlo ke zvýšení clearance kvetiapinu o asi 450 %. O zahájení léčby přípravkem Seroquel u pacientů, kteří užívají induktory jaterních enzymů, lze uvažovat pouze tehdy, pokud je lékař přesvědčen, že prospěch z léčby přípravkem Seroquel 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 léčivými bez indukčního potenciálu (např. valproát sodný) – viz bod 4.4.

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

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

Farmakokinetika kvetiapinu se nemění při současném podávání cimetidinu.

Farmakokinetika lithia se nemění při současném podávání kvetiapinu.

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

Interakční studie s běžně používanými kardiovaskulárními léčivými nebyly provedeny.

Opatrnosti je třeba v případech, kdy se kvetiapin podává současně s léčivými, která mění elektrolytovou rovnováhu nebo prodlužují QTc interval (viz bod 4.4).

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

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

Bezpečnost a účinnost podávání kvetiapinu těhotným ženám nebyla zjišťována. Dosud nejsou žádné poznatky o nežádoucích účincích z testů na zvířatech. Možný vliv na vývoj očí u plodu nebyl dosud zkoumán. Seroquel lze podávat v těhotenství pouze tehdy, když očekávaný efekt léčby převáží nad možnými riziky. Pokud byl Seroquel podáván v průběhu těhotenství, u novorozenců se projevovaly symptomy z vysazení léčby.

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

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem ke svému účinku 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 (obsluha strojů) do doby, než bude známa jejich 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 přípravkem Seroquel jsou uvedeny v tabulce 1 ve formátu, který doporučil "Council for International Organisations of Medical Sciences (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<sup>1,26</sup>

Méně časté: trombocytopenie

Není známo: neutropenie<sup>1</sup>

##### *Poruchy imunitního systému*

Méně časté: reakce přecitlivělosti

Velmi vzácné: anafylaktická reakce<sup>6</sup>

##### *Endokrinní poruchy*

Časté: hyperprolaktinémie<sup>16</sup>

Velmi vzácné: atypická sekrece antidiuretického hormonu

##### *Poruchy metabolismu a výživy*

Časté: zvýšená chuť k jídlu

Méně časté: hyponatrémie<sup>22</sup>

Velmi vzácné: diabetes mellitus<sup>1,5,6</sup>

##### *Psychiatrické poruchy*

Časté: abnormální sny a noční můry

Vzácné: náměsíčnost a jiné podobné příhody

##### *Poruchy nervového systému*

Velmi časté: závrať<sup>4,17</sup>, ospalost<sup>2,17</sup>, bolest hlavy

Časté: extrapyramidové symptomy<sup>1,13</sup>, dysartrie

Méně časté: epileptické paroxysmy<sup>1</sup>, syndrom neklidných nohou, tardivní dyskineze<sup>1,6</sup>, synkopa<sup>1,4,25</sup>

##### *Srdeční poruchy*

Časté: tachykardie<sup>4</sup>, palpitace<sup>20</sup>

##### *Poruchy oka*

*Časté:* neostré vidění

*Cévní poruchy*

*Časté:* ortostatická hypotenze<sup>4,17</sup>

*Vzácné:* žilní tromboembolismus<sup>1</sup>

*Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*

*Časté:* dušnost<sup>20</sup>

*Méně časté:* rýma

*Gastrointestinální poruchy*

*Velmi časté:* sucho v ústech

*Časté:* zácpa, dyspepsie, zvracení<sup>23</sup>

*Méně časté:* dysfagie<sup>1,8</sup>

*Poruchy jater a žlučových cest*

*Vzácné:* žloutenka<sup>6</sup>

*Velmi vzácné:* zánět jater (hepatitida)<sup>6</sup>

*Poruchy kůže a podkožní tkáně*

*Velmi vzácné:* angioedém<sup>6</sup>, Stevens-Johnsonův syndrom<sup>6</sup>

*Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*

*Velmi vzácné:* rhabdomyolýza

*Poruchy reprodukčního systému a choroby prsu*

*Vzácné:* priapismus, galaktorea, zvětšování prsů, poruchy menstruace

*Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

*Velmi časté:* symptomy související s vysazením léku<sup>1,10</sup>

*Časté:* mírná astenie, periferní edém, podrážděnost, pyrexie

*Vzácné:* maligní neuroleptický syndrom<sup>1</sup>, hypotermie

*Vyšetření*

*Velmi časté:* zvýšené sérové hladiny triglyceridů<sup>1,11</sup>, zvýšené hladiny celkového cholesterolu (především LDL-C)<sup>1,12</sup>, snížené hladiny HDL-C<sup>1,14</sup>, nárůst tělesné hmotnosti<sup>9</sup>, snížená hladina hemoglobinu<sup>18</sup>

*Časté:* zvýšené hladiny sérové alaninaminotransferázy (ALT)<sup>3</sup>, zvýšení hladin gama-glutamyltransferázy<sup>3</sup>, snížení počtu neutrofilů<sup>1,19</sup>, zvýšení počtu eosinofilů<sup>24</sup>, zvýšení glukosy v krvi až na hodnoty hyperglykémie<sup>1,7</sup>, snížení celkového T<sub>4</sub><sup>21</sup>, snížení volného T<sub>4</sub><sup>21</sup>, snížení celkového T<sub>3</sub><sup>21</sup>, zvýšení TSH<sup>21</sup>

*Méně časté:* zvýšené hladiny sérové aspartát-aminotransferázy (AST)<sup>3</sup>, snížení počtu trombocytů<sup>17</sup>, snížení volného T<sub>3</sub><sup>21</sup>

*Vzácné:* zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi<sup>15</sup>

---

<sup>1</sup> Viz bod 4.4

<sup>2</sup> Může se objevit ospalost, zejména během prvních dvou týdnů léčby, která obvykle vymizí při dalším užívání přípravku.

<sup>3</sup> U některých pacientů léčených přípravkem Seroquel docházelo k asymptomatickému zvýšení (změna z normálních hodnot na hodnoty > 3násobek horní hranice normy naměřené kdykoliv) sérových transamináz (ALT, AST) nebo GGT. Zvýšené hodnoty se obvykle navrací k normě při pokračování v léčbě.

<sup>4</sup> Seroquel může, stejně jako další antipsychotika vyvolávající blokádu alfa-1 adrenergických receptorů, vyvolat ortostatickou hypotenzi se závratěmi a tachykardií, a u některých pacientů se synkopou. Uvedené nežádoucí účinky se objevují zejména při úvodní titraci dávky (viz bod 4.4).

5 Během léčby byla ve velmi vzácných případech hlášena manifestace latentní formy diabetes  
6 mellitus.  
7 Výpočet frekvence uvedených nežádoucích účinků byl prováděn pouze z peregistračního  
8 sledování.  
9 Hladina glukosy v krvi nalačno  $\geq 126$  mg/100 ml ( $\geq 7,0$  mmol/l) nebo  $\geq 200$  mg/100 ml  
10 ( $\geq 11,1$  mmol/l) po jídle naměřená alespoň jednou.  
11 Zvýšený výskyt dysfagie při podávání přípravku Seroquel ve srovnání s placebem byl  
12 pozorován pouze v klinických studiích u bipolární deprese  
13 Zvýšení tělesné hmotnosti o  $\geq 7\%$  ve srovnání s výchozí tělesnou hmotností. Vyskytuje se  
14 zejména v prvních týdnech léčby u dospělých.  
15 Následující příznaky z vysazení léku byly nejčastěji pozorovány v krátkodobých, placebem  
16 kontrolovaných studiích, v monoterapii: nespavost, nausea, bolest hlavy, průjem, zvracení,  
17 závratě a podrážděnost. Příznaky z vysazení obvykle ustoupily do 1 týdne po vysazení léku.  
18 Triglyceridy  $\geq 200$  mg/100 ml ( $\geq 2,258$  mmol/l) u pacientů  $\geq 18$  let nebo  $\geq 150$  mg/100 ml  
19 ( $\geq 1,694$  mmol/l) u pacientů  $< 18$  let, naměřené alespoň jednou.  
20 Cholesterol  $\geq 240$  mg/100 ml ( $\geq 6,2064$  mmol/l) u pacientů  $\geq 18$  let nebo  $\geq 200$  mg/100ml  
21 ( $\geq 5,172$  mmol/l) u pacientů  $< 18$  let, naměřené alespoň jednou.  
22 Viz text níže.  
23 HDL cholesterol:  $< 40$  mg/100 ml u mužů;  $< 50$  mg/100 ml u žen  
24 Hladiny prolaktinu (pacienti  $> 18$  let):  $> 20$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 869,56$   $\mu\text{mol/l}$ ) u mužů;  $> 30$   $\mu\text{g/l}$   
25 ( $> 1304,34$   $\mu\text{mol/l}$ ) u žen, naměřené kdykoliv  
26 Na základě hlášení nežádoucích příhod nebyl zjištěn vztah mezi zvýšenými hladinami sérové  
27 kreatinkinázy a neuroleptickým maligním syndromem.  
28 Trombocyty  $\leq 100 \times 10^9/l$ , naměřené alespoň jednou.  
29 Snížená hladina hemoglobinu  $< 13$  g/100 ml u mužů,  $< 12$  g/100 ml u žen alespoň při jednom  
30 vyšetření bylo nalezeno u 11 % pacientů užívajících kvetiapin v klinických studiích včetně  
31 otevřené fáze. V krátkodobých kontrolovaných studiích se snížení hladiny hemoglobinu  
32  $< 13$  g/100 ml u mužů,  $< 12$  g/100 ml u žen alespoň při jednom vyšetření bylo nalezeno u 8,3 %  
33 pacientů užívajících kvetiapin a 6,2 % pacientů užívajících placebo.  
34 Ve všech krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích v monoterapii u pacientů  
35 s bazální hodnotou počtu neutrofilů  $\geq 1,5 \cdot 10^9/l$  byl výskyt alespoň jednoho výsledku vyšetření  
36  $< 1,5 \cdot 10^9/l$  u pacientů léčených kvetiapinem 1,9 % a u pacientů, kterým bylo podáváno  
37 placebo, 1,3 %. Výsledek vyšetření  $\geq 0,5$  až  $< 1,0 \cdot 10^9/l$  byl u pacientů léčených kvetiapinem i  
38 u pacientů, kterým bylo podáváno placebo, 0,2 %. V klinických studiích prováděných před  
39 schválením dodatku k protokolu o ukončení léčby u pacientů s bazální hodnotou počtu  
40 neutrofilů  $\geq 1,5 \cdot 10^9/l$ , u kterých došlo ke snížení hodnoty počtu neutrofilů na  $< 1,0 \cdot 10^9/l$  vlivem  
41 prováděné léčby, byl výskyt alespoň jednoho vyšetření počtu neutrofilů  $< 0,5 \cdot 10^9/l$  ve skupině  
42 léčené kvetiapinem 0,21 % a ve skupině, které bylo podáváno placebo, 0 %.  
43 Tato hlášení se často vyskytovala v souvislosti s hlášením tachykardie, závratě, orthostatické  
44 hypotenze a/nebo probíhajícího srdečního/respiračního onemocnění.  
45 Na podkladě posunu od normálních hodnot na počátku studie až k potenciálně klinicky  
46 závažným hodnotám kdykoliv ve všech studiích. Posun u celkového  $T_4$ , volného  $T_4$ , celkového  
47  $T_3$  a volného  $T_3$  je definován jako  $< 0,8$  krát dolní mez normálních hodnot (pmol/l) a posun  
48 u TSH  $> 5$  MJ/l naměřené kdykoliv.  
49 Posun z  $> 132$  mmol/l na  $< 132$  mmol/l naměřený alespoň jednou  
50 Na podkladě zvýšené frekvence zvracení u starších pacientů ( $> 65$  let)  
51 Na základě posunu z normálních hodnot na hodnoty potenciálně klinicky závažné naměřené  
52 kdykoliv po období stabilizace ve všech klinických studiích. Posun u eosinofilů je definován  
53 jako  $> 1 \times 10^9$  buněk/l naměřené kdykoliv.  
54 Může vest k pádu.  
55 Na základě posunu z normálních hodnot na potenciálně klinicky závažné hodnoty naměřené  
56 kdykoliv v období po stabilizaci v průběhu všech klinických studií. Posun hodnot WBC je  
57 definován jako  $< 3 \times 10^9$  buněk/l naměřený kdykoliv.

Při použití neuroleptik byly hlášeny případy prodloužení intervalu QT, komorových arytmií, náhlé nevysvětlitelné smrti, srdeční zástavy a torsades de pointes a tyto nežádoucí účinky jsou pokládány za skupinový účinek.

#### Extrapyramidové symptomy

V krátkodobých, placebem kontrolovaných klinických studiích u schizofrenie a bipolární mánie byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů podobný jako u placebo (schizofrenie: 7,8 % pro kvetiapin a 8,0 % pro placebo, bipolární mánie: 11,2 % pro kvetiapin a 11,4 % pro placebo. V krátkodobých, placebem kontrolovaných klinických studiích u bipolární deprese byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 8,9 % pro kvetiapin a 3,8 % pro placebo. Výskyt jednotlivých nežádoucích účinků (např. akathisie, extrapyramidové poruchy, třes, dyskinéze, dystonie, neklid, samovolné svalové kontrakce, psychomotorická hyperaktivita a svalová ztuhlost) byly celkově málo početné a nepřekročily 4 % v žádné skupině.

V dlouhodobých placebem kontrolovaných klinických studiích s kvetiapinem u pacientů se schizofrenií a bipolární poruchou byla celková kumulativní incidence extrapyramidových symptomů srovnatelná u kvetiapinu i placebo.

#### Hormony štítné žlázy

Léčba kvetiapinem je spojena s na dávce závislým poklesem hladin hormonů štítné žlázy. V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích byl výskyt potenciálně klinicky významného posunu hladin hormonů štítné žlázy: celkového T<sub>4</sub>: 3,4 % pro kvetiapin vs. 0,6 % pro placebo; volného T<sub>4</sub>: 0,7 % pro kvetiapin vs. 0,1 % pro placebo; celkového T<sub>3</sub>: 0,54 % pro kvetiapin vs. 0,0 % pro placebo; volného T<sub>3</sub>: 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 recipročných klinicky potenciálně významných posunů T<sub>3</sub> a TSH 0,0 % pro kvetiapin i placebo a 0,1 % pro kvetiapin vs. 0,0 % pro placebo pro posuny T<sub>4</sub> a TSH. Tyto posuny hladin hormonů štítné žlázy nejsou obvykle spojeny s klinickou symptomatologií hypothyreoidismu. Pokles celkového T<sub>4</sub> a volného T<sub>4</sub> 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 T<sub>4</sub> a volného T<sub>4</sub>. U osmi pacientů, u kterých byl měřen TBG, se hladiny TBG 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 prolaktinu<sup>1</sup>, zvýšený krevní tlak<sup>2</sup>

---

#### *Poruchy nervového systému*

*Velmi časté:* Extrapyramidové symptomy<sup>3</sup>

---

#### *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

*Časté:* Podrážděnost<sup>4</sup>

---

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

<sup>2</sup> 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. V poregistračním sledování byly hlášeny smrtelné případy předávkování samotným kvetiapinem v dávce 6 g. Bylo však hlášeno i přežití po akutním předávkování až 30 g kvetiapinu. V poregistračním období byly velmi vzácně hlášeny případy předávkování přípravkem Seroquel s následkem smrti, komatu, nebo prodloužení intervalu QT.

Pacienti se závažným kardiovaskulárním onemocněním mají vyšší riziko nežádoucích projevů po předávkování (viz bod 4.4).

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

Neexistuje specifické antidotum pro kvetiapin. V případě těžké intoxikace je třeba zvážit možnost současné intoxikace několika látkami a doporučuje se léčba na jednotce intenzivní péče, včetně zajištění průchodnosti dýchacích cest, zabezpečení dostatečné ventilace a přísunu kyslíku, a dále pravidelné sledování a podpora kardiovaskulárního systému. Vzhledem k tomu, že nebyla zkoumána prevence absorpce při předávkování, lze indikovat výplach žaludku (po intubaci, pokud je pacient v bezvědomí) a podat aktivní uhlí spolu s laxativem.

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 bloádě alfa receptorů kvetiapinem).

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antipsychotika

ATC kód: N05A H04

#### Mechanismus účinku:

Kvetiapin je atypické antipsychotikum. Kvetiapin a N-desalkylkvetiapin (norkvetiapin), aktivní metabolit kvetiapinu v lidské plazmě, intereagují s celou řadou receptorů pro neurotransmitery. Kvetiapin a norkvetiapin mají afinitu k serotoninovým (5HT<sub>2</sub>) a dopaminovým D<sub>1</sub> a D<sub>2</sub> receptorům v mozku. Na podkladě interakce s těmito receptory v mozku jsou vysvětlovány klinické antipsychotické vlastnosti přípravku Seroquel. Slabé extrapyramidové nežádoucí účinky (EPS) ve srovnání s typickými antipsychotiky jsou připisovány kombinaci receptorového antagonismu s vyšší selektivitou pro 5HT<sub>2</sub> oproti D<sub>2</sub>. Norkvetiapin má též vysokou afinitu k adrenalinovému přenašeči ("norepinephrine transporter" - NET). Kvetiapin a norkvetiapin mají také vysokou afinitu k histaminovým a adrenergním α<sub>1</sub>-receptorům a nízkou afinitu k adrenergním α<sub>2</sub> a serotoninovým 5HT<sub>1A</sub> receptorům. Kvetiapin nemá afinitu k cholinergním muskarinovým a benzodiazepinovým receptorům.

#### Farmakodynamické účinky:

Kvetiapin prokázal účinek ve zkouškách, které se používají k testování antipsychotického účinku, jako jsou např. podmíněně 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 bloády D<sub>2</sub> receptorů.

V předklinických testech zaměřených na predikci EPS měl kvetiapin profil atypického antipsychotika, který se liší od profilu typických antipsychotik. Po dlouhodobém podávání kvetiapinu nevzniká supersenzitivita dopaminových D<sub>2</sub> receptorů. Při užití dávek dostatečně blokujících D<sub>2</sub> receptory dochází jen k málo vyjádřené katalepsii. Kvetiapin má při dlouhodobém podávání selektivní účinek na limbický systém tím, že vyvolává depolarizační blokádu mesolimbických (A10), ale nikoliv nigrostriálních (A9) 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 kvetiapin 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, v jakém rozsahu se aktivní metabolit kvetiapinu podílí na farmakologické aktivitě přípravku Seroquel u lidí.

#### **Klinická účinnost:**

Ve třech klinických, placebem kontrolovaných studiích, s různými dávkami kvetiapinu, u pacientů se schizofrenií nebyl zjištěn rozdíl v incidenci EPS nebo současného užívání anticholinergik ve skupině léčené kvetiapinem a ve skupině na placebo. Placebem kontrolovaná studie hodnotící léčbu kvetiapinem v dávkách 75 až 750 mg/den neprokázala nárůst EPS nebo potřebu současného užívání anticholinergik.

Ve čtyřech placebem kontrolovaných klinických studiích byl Seroquel podáván k léčbě akutní středně těžké až těžké bipolární manie v dávkách až 800 mg/den. Ve dvou z těchto studií byl kvetiapin podáván v monoterapii a ve dvou v kombinaci s lithiem nebo divalproexem. Nebyly zjištěny rozdíly v incidenci EPS či nutnosti současně podávat anticholinergika ve skupině na přípravku Seroquel a ve skupině na placebo.

V placebem kontrolovaných klinických studiích s kvetiapinem u starších pacientů s psychózou podmíněnou demencí nebyla prokázána vyšší incidence cerebrovaskulárních nežádoucích účinků, přepočtených na 100 pacientů léčených po dobu 1 roku.

Seroquel na rozdíl od mnoha jiných antipsychotik nevyvolává trvalé zvýšení hladin prolaktinu, což je považováno za vlastnost atypických antipsychotik. V klinické studii s opakovaným podáním fixní dávky přípravku pacientům se schizofrenií nebyl zjištěn rozdíl v hladinách prolaktinu na konci studie mezi pacienty léčenými přípravkem Seroquel v celém doporučeném dávkovém rozmezí a placebem.

Ve dvou klinických studiích bylo prokázáno, že Seroquel podávaný v monoterapii je účinnější než placebo při potlačování příznaků manie u středně těžkých až závažných forem manických epizod po 3 a 12 týdnech léčby. Údaje o přípravku Seroquel v kombinaci s divalproexem nebo s 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 přípravku Seroquel poslední týden léčby byla přibližně 600 mg/den a u asi 85 % reagujících pacientů byla dávka v rozmezí 400-800 mg/den.

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.

Dvě studie s postupným vysazováním byly zaměřeny na udržovací léčbu u bipolární poruchy (typ I). Po minimálně 12týdenní stabilizaci na kvetiapinu v kombinaci se stabilizátorem nálady (lithium nebo valproát) byli pacienti randomizováni do zaslepené udržovací fáze, kdy byl v jedné skupině postupně kvetiapin nahrazen placebem. Při podávání kvetiapinu v kombinaci se stabilizátorem nálady byla kombinační udržovací léčba lepší než léčba samotnými stabilizátory nálady v monoterapii (po vysazení kvetiapinu) měřením doby do relapsu jakékoliv epizody. Kvetiapin byl podáván dvakrát denně v dávkách 400 až 800 mg/den v kombinaci s lithiem nebo valproátem.

Jedna dlouhodobá studie (až 2 roky léčby) hodnotila prevenci 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).

Klinické hodnocení prokázalo, že Seroquel je účinný při léčbě schizofrenie a bipolární manie v 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 5HT<sub>2</sub> a D<sub>2</sub> až 12 hodin. Bezpečnost a účinnost dávek vyšších než 800 mg/den nebyla hodnocena.

Dlouhodobá účinnost přípravku Seroquel v prevenci relapsů schizofrenie nebyla potvrzena v dlouhodobých, zaslepených klinických studiích. V otevřených klinických studiích u pacientů se schizofrenií vedlo dlouhodobé podávání kvetiapinu k účinné kontrole schizofrenie u pacientů, kteří odpovídali na počáteční léčbu.

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 na kvetiapinu 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 na kvetiapinu 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) v zestupně 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 PANNS. Vyšší dávky měly za následek číselně nižší podíl odpovídajících na léčbu jak u mánie, tak u schizofrenie.

Nejsou k dispozici data 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 krátkodobé klinické studii u pediatrické populace (10-17 let) přibralo 17 % pacientů užívajících kvetiapin a 2,5 % pacientů užívajících placebo  $\geq 7$  % 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 (1/90) 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 Sbscapular standards for LOCS II).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kvetiapin se po perorálním podání dobře vstřebává a intenzivně se metabolizuje. Biologická dostupnost kvetiapinu není významně ovlivněna podáním spolu s jídlem. Kvetiapin se asi z 83 % váže na plazmatické bílkoviny. Maximální molární koncentrace aktivního metabolitu N-desalkylkvetiapinu (norkvetiapin) v ustáleném stavu dosahují 35 % koncentrací kvetiapinu. Poločas eliminace kvetiapinu je asi 7 hodin a norkvetiapinu asi 12 hodin.

Kvetiapin a norkvetiapin mají ve schváleném dávkovacím rozmezí lineární farmakokinetiku. Kinetika kvetiapinu se neliší u mužů a u žen.

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

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. Průměrně je  $< 5 \%$  molární frakce dávky vylučováno do moči jako volný kvetiapin a aktivní metabolit N-desalkylkvetiapin.

Kvetiapin se intenzivně metabolizuje v játrech. Po podání značeného kvetiapinu je možno v moči nebo stolici nalézt  $< 5 \%$  původní sloučeniny v nezměněné formě. Asi 73 % radioaktivity se vyloučí močí a 21 % stolicí. Průměrná plazmatická clearance kvetiapinu se snižuje o asi 25 % u pacientů se známým poškozením funkce jater (stabilizovaná alkoholická cirhóza jater). Lze očekávat zvýšení plazmatických hladin léčiva u lidí s poškozením jaterních funkcí, a proto je nutné snížit dávku (viz bod 4.2).

Testy in vitro prokázaly, že hlavním enzymem, který se podílí na metabolismu kvetiapinu je cytochrom P450(CYP)3A4. Norkvetiapin je primárně tvořen a eliminován cestou CYP3A4.

Kvetiapin a několik metabolitů kvetiapinu (včetně norkvetiapinu) jsou slabými inhibitory lidského cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4 v podmínkách in vitro. Inhibice cytochromu byla pozorována v koncentracích asi 5 až 50 krát vyšších než jsou koncentrace naměřené po podání 300 až 800 mg/den člověku. Na základě těchto výsledků in vitro je nepravděpodobné, že by současné podávání kvetiapinu a jiných léčiv vedlo ke klinicky významné inhibici metabolické kapacity cytochromu P450 pro jiná léčiva. Ze studií na zvířatech je zřejmé, že kvetiapin může indukovat cytochrom P450. Ve specificky zaměřené interakční studii u psychotických pacientů však nebyla pozorována zvýšená aktivita cytochromu P450 po podání kvetiapinu.

Děti a adolescenti ve věku 10 až 17 let

Farmakokinetika kvetiapinu je v ustáleném stavu podobná u dospělých a dětí a adolescentů ve věku 10 až 17 let. Hodnoty AUC a  $c_{\text{max}}$  aktivního metabolitu, norkvetiapin, jsou vyšší o 45 %, resp. 31 % u dětí a adolescentů než u dospělých.

Po korekci na tělesnou hmotnost jsou hodnoty AUC a  $c_{\text{max}}$  pro kvetiapin u dětí a adolescentů nižší o 41 %, resp. 39 % než u dospělých. Farmakokinetické parametry norkvetiapinu po korekci jsou podobné v obou věkových skupinách.

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 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  $C_{\text{max}}$  byla u dětí při horní hranici rozmezí pozorovaného u dospělých. AUC a  $C_{\text{max}}$  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.

### 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 laboratorních potkanů byla zjištěna pigmentace štítné žlázy, u opic rodu Cynomolgus byla pozorována hypertrofie folikulárních buněk štítné žlázy, snížení koncentrace T3 v plazmě, snížená koncentrace hemoglobinu a snížení počtu bílých a červených krvinek. U psů byla pozorována změna opacity oční čočky a katarakta.

Vzhledem k těmto nálezům je třeba vážít prospěch z léčby kvetiapinem ve vztahu k riziku pro pacienta.

Monitorování klinických studií neodhalilo zákal oční čočky závislý na podávání léčiva (viz bod 5.1).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Jádro tablety:

povidon  
dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého  
mikrokrytalická celulóza  
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)  
monohydrát laktosy  
magnesium-stearát

Filmová vrstva:

hypromelosa  
makrogol 400  
oxid titaničitý (E171)  
žlutý oxid železitý (E172) – pouze Seroquel 25, Seroquel 100  
červený oxid železitý (E172) – pouze Seroquel 25

### **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**

Al/PVC blistr, krabička.

Seroquel 25, Seroquel 100 a Seroquel 200: 30, 60 a 90 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

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

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Seroquel 25: 68/454/99-C  
Seroquel 100: 68/455/99-C  
Seroquel 200: 68/456/99-C

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

Seroquel 25, 100 a 200: 30.6.1999/27.9.2006

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

2.11.2011