

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Resirentin 25 mg
Resirentin 100 mg
Resirentin 150 mg
Resirentin 200 mg
Resirentin 300 mg
potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Resirentin 25 mg:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 28,78 mg quetiapini fumaras, což odpovídá 25 mg quetiapinum.

Resirentin 100 mg:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 115,13 mg quetiapini fumaras, což odpovídá 100 mg quetiapinum.

Resirentin 150 mg:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 172,70 mg quetiapini fumaras, což odpovídá 150 mg quetiapinum.

Resirentin 200 mg:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 230,27 mg quetiapini fumaras, což odpovídá 200 mg quetiapinum.

Resirentin 300 mg:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 345,40 mg quetiapini fumaras, což odpovídá 300 mg quetiapinum.

Pomocné látky:

Resirentin 25 mg: monohydrát laktosy 7 mg, hlinitý lak oranžové žluti (E110) 0.003 mg,

Resirentin 100 mg: monohydrát laktosy 28 mg,

Resirentin 150 mg: monohydrát laktosy 42 mg,

Resirentin 200 mg: monohydrát laktosy 56 mg,

Resirentin 300 mg: monohydrát laktosy 84 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Resirentin 25 mg: kulatá, bikonvexní potahovaná tableta broskvové barvy

Resirentin 100 mg: žlutá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletu lze dělit na dvě stejné poloviny.

Resirentin 150 mg: světle žlutá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta

Resirentin 200 mg: bílá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletu lze rozdělit na dvě stejné poloviny.

Resirentin 300 mg: bílá, podlouhlá, bikonvexní filmem potahovaná tableta s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletu lze dělit na dvě stejné poloviny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Resirentin je indikován k léčbě schizofrenie a dále k léčbě středně těžkých až těžkých manických a depresivních epizod provázejících bipolární poruchy.

Neprokázano se, že by byl Resirentin účinný k prevenci recidivy manické nebo depresivní epizody. Nejsou k dispozici údaje o léčbě bipolární deprese delší než 8 týdnů (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podávání

Resirentin se podává samostatně nebo s jídlem.

Dospělí:

Při léčbě schizofrenie se Resirentin podává dvakrát denně. Celková denní dávka pro první čtyři dny léčby je 50 mg (1.den), 100 mg (2.den), 200 mg (3.den) a 300 mg (4.den). Od čtvrtého dne má být dávka titrována, až se dosáhne účinné dávky, obvykle v rozsahu 300 – 450 mg denně. Dávku je možno u jednotlivých pacientů upravit podle jejich klinické odpovědi a snášenlivosti, dávka může kolísat v rozmezí 150 - 750 mg denně.

Při léčbě manických epizod provázejících bipolární poruchy se Resirentin podává dvakrát denně. Celková denní dávka pro první čtyři dny léčby je 100 mg (1.den), 200 mg (2.den), 300 mg (3.den) a 400 mg (4.den). Dávky se mohou dále zvýšit až na 800 mg denně šestý den, ale denní přírůstek nesmí být větší než 200 mg.

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

Při akutní léčbě depresivních epizod provázejících bipolární poruchy se Resirentin podává jednou denně večer. Doporučená dávka je 300 mg. 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). Při podávání vyšších dávek (600 mg) nebyl pozorován další benefit.

Pokud je přípravek indikován k léčbě depresivní epizody bipolární poruchy, léčba by měla být vedena lékařem zkušeným v léčbě bipolární poruchy.

Starší pacienti:

Při podávání přípravku Resirentin i ostatních antipsychotik starším lidem je třeba zvýšené opatrnosti, zejména při úvodním stanovení dávky. Dávku je třeba zvyšovat pomaleji a celková denní dávka by měla být nižší než u mladších osob, velikost dávky u jednotlivých pacientů závisí na jejich klinické reakci a snášenlivosti. Střední hodnota plazmatické clearance kvetiapiinu je u starších lidí v porovnání s mladšími o 30-50 % nižší.

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

Děti a mladiství:

Bezpečnost podávání a účinnost kvetiapiinu nebyla u dětí a mladistvých hodnocena.

Pacienti s poškozením ledvin:

Dávku není třeba upravovat.

Pacienti s poškozením jater:

Kvetiapiin se intenzivně metabolizuje v játrech, proto je třeba věnovat zvýšenou pozornost podávání přípravku Resirentin pacientům s poškozenou funkcí jater, zejména při úvodním stanovení dávky. Pacienti s poškozenou funkcí jater by měli začínat na dávce 25 mg denně. Dávku je třeba zvyšovat o 25 mg až o 50 mg denně, až se dosáhne účinné terapeutické dávky. Velikost dávky u jednotlivých pacientů závisí na jejich klinické reakci a snášenlivosti.

4.3 Kontraindikace

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

Souběžně se nesmějí podávat inhibitory P450 3A4, jako jsou inhibitory HIV-proteáz, azolová antimykotika, erytromycin, klaritromycin a nefazodon. Viz také bod 4.5.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ospalost

Léčba kvetiapiinem 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.

Kardiovaskulární onemocnění

Zvýšené opatrnosti je třeba při podávání přípravku Resirentin pacientům s kardiovaskulárními a cerebrovaskulárními chorobami, nebo jinými stavy vedoucími k hypotenzi. Resirentin může vyvolat ortostatickou hypotenzi, zejména při úvodním zvyšování dávky, a jestli se tak stane, je třeba pomaleji titrovat dávku nebo dávku snížit.

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 epilepsii v anamnéze.

Extrapyramidové symptomy (EPS)

V placebem kontrolovaných klinických studiích pro léčbu schizofrenie a bipolární manie nebyl zjištěn rozdíl v incidenci extrapyramidových příznaků mezi pacienty léčenými doporučenou terapeutickou dávkou přípravku a placebem. V krátkodobých, placebem kontrolovaných klinických studiích pro léčbu bipolární deprese, byla incidence EPS vyšší u pacientů léčených kvetiapiinem, než u pacientů s placebem (viz bod 4.8).

Tardivní dyskineze

Pokud se však objeví příznaky tardivní dyskineze, je třeba dávku přípravku Resirentin snížit nebo léčbu přerušit (viz bod 4.8).

Neuroleptický maligní syndrom

Neuroleptický maligní syndrom je dáván do souvislosti s antipsychotickou léčbou, včetně léčby kvetiapiinem (viz bod 4.8). Mezi jeho klinické příznaky patří hypertermie, porucha vědomí, svalová ztuhlost, nestabilita autonomního nervového systému a zvýšená hodnota kreatinfosfokinázy. V těchto případech je třeba léčbu přípravkem Resirentin přerušit a zahájit odpovídající léčbu.

Těžká neutropenie

V klinických studiích s kvetiapiinem 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 kvetiapiinem. Možnými rizikovými faktory pro vznik neutropenie jsou: preexistující nízký počet bílých krvinek a poléková neutropenie v anamnéze. Léčbu kvetiapiinem 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 také bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce.

Současné užívání přípravku Resirentin a silných induktorů jaterních enzymů, jako je karbamazepin nebo fenytoin, může podstatně snížit systémovou dostupnost kvetiapiinu. Pokud pacient užívá induktory jaterních enzymů, je třeba před započítím léčby zvážit předpokládaný prospěch léčby

přípravkem Resirentin s možnými riziky vysazení induktorů jaterních enzymů. Je třeba je vysazovat postupně, popř. je nahradit léčivem, které jaterní enzymy neindukuje (např. valproát sodný).

Hyperglykémie

Během léčby kvetiapinem byla ve velmi vzácných případech hlášena hyperglykémie nebo exacerbace preexistujícího diabetu. Diabetické pacienty a pacienty s rizikem výskytu onemocnění diabetes mellitus je třeba klinicky sledovat (viz také bod 4.8)

Lipidy

V klinických studiích s kvetiapinem bylo pozorováno zvýšení hladin triglyceridů a cholesterolu (viz bod 4.8). Zvýšená hladina lipidů se má léčit na základě klinického stavu pacienta a zvážení lékaře.

Prodloužení QT intervalu

Při sledování přípravku v klinickém hodnocení a během užívání v souladu s SPC nebylo perzistentní zvýšení absolutního QT intervalu pozorováno. Při předávkování však (viz bod 4.9) bylo zjištěno prodloužení QT intervalu. Pokud je kvetiapin podáván pacientům s kardiovaskulárním onemocněním nebo s rodinnou historií výskytu prodloužení QT intervalu, je třeba postupovat s opatrností. Je třeba postupovat s opatrností také tehdy, pokud je kvetiapin podáván pacientům souběžně s léčivem, které QT interval prodlužují, zvláště u starších pacientů, u pacientů s vrozeným syndromem prodlouženého QT intervalu, a dále u pacientů s městnavým srdečním selháním, se srdeční hypertrofií, hypokalemií a hypomagnesemií. Je zapotřebí se vyhnout souběžnému podávání s ostatními neuroleptiky (viz bod 4.5).

Použití u starších pacientů s psychózou podmíněnou demencí

Resirentin se nemá používat u starších pacientů s psychózou související s demencí.

Výsledky randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studií u demenční populace, kde byla použita některá atypická antipsychotika, ukázaly přibližně trojnásobné zvýšení rizika cerebrovaskulárních nežádoucích účinků. Mechanismus pro toto zvýšené riziko není známý. Zvýšení rizika nemůže být vyloučeno pro jiná antipsychotika a další populace pacientů. Resirentin má být užíván s opatrností s rizikovými faktory pro mozkovou cévní příhodu.

Meta-analýzou atypických antipsychotik bylo zjištěno, že starší pacienti s psychózou související s demencí mají zvýšení riziko smrti ve srovnání s placebem. Desetitýdenní placebem kontrolované klinické studie se stejnou populací pacientů ukázaly, že incidence mortality ve skupině léčené kvetiapinem byla 5,5 % oproti 3,2 % ve skupině s placebem (n = 710, průměrný věk: 83 let, rozsah: 56 – 99 let). Pacienti v těchto studiích však umírali z různých důvodů, jež byly v souladu s očekáváním u této populace. Podle těchto údajů nelze usuzovat na kauzální vztah mezi léčbou kvetiapinem a smrtí těchto starších pacientů s demencí.

Vysazení léčby

Při okamžitém ukončení léčby kvetiapinem byla velmi vzácně pozorována nevolnost, zvracení a nespavost. Doporučuje se postupné vysazování přípravku.

Další informace

Jsou k dispozici pouze omezené informace o užívání kvetiapinu v kombinaci s divalproexem či lithiem při léčení středně těžkých a těžkých manických epizod, kombinační terapie však byla dobře snášena (viz bod 4.8 a 5.1). Údaje svědčí o příznivém efektu v 3. týdnu léčby. Podle údajů z druhého klinického hodnocení se žádný další příznivý efekt v 6. týdnu léčby neprojevil. Nejsou k dispozici údaje z kombinační léčby delší než 6 týdnů.

Přípravek Resirentin obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnou dědičnou poruchou snáženlivosti galaktózy, vrozenou deficiencí laktázy nebo malabsorpcí glukózy-galaktózy nemohou tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Resirentin 25mg obsahuje barvivo, hlinitý lak oranžové žlutí (E110), které může vyvolat alergickou reakci.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Na metabolismu kvetiapinu se primárně podílí cytochrom P450, zejména enzym CYP3A4. V interakční studii se zdravými dobrovolníky způsobilo současné podávání kvetiapinu (dávka 25 mg) s ketokonazolem (CYP 3A4 inhibitor) 5 až 8 násobné zvýšení AUC kvetiapinu. Z tohoto důvodu je souběžné podávání kvetiapinu a CYP 3A4 inhibitorů kontraindikované. Dále se nedoporučuje užívat kvetiapin spolu s grapefruitovou šťávou.

V klinické studii pro stanovení farmakokinetiky s opakovanými dávkami kvetiapinu, který byl podáván před a v průběhu léčby karbamazepinem (známý induktor jaterních enzymů), současné podávání karbamazepinu signifikantně zvýšilo clearance kvetiapinu. Toto zvýšení clearance snižuje systémovou dostupnost kvetiapinu (měřenou jako plocha pod křivkou – AUC) průměrně až na 13 % systémové dostupnosti kvetiapinu podávaného samostatně, u některých pacientů bylo dokonce pozorováno větší snížení. V důsledku této interakce jsou plazmatické koncentrace kvetiapinu nízké a účinnost léčby je ovlivněna.

Současné podávání kvetiapinu a fenytoinu (induktor mikrosomálních enzymů) zvyšuje clearance kvetiapinu přibližně o 450 %. Pokud pacient užívá induktory jaterních enzymů, je třeba před započítím léčby zvážit předpokládaný prospěch léčby přípravkem Resirentin s možnými riziky vysazení induktorů jaterních enzymů. Je třeba je vysazovat postupně, popř. je nahradit léčivem, které jaterní enzymy neindukuje (např. valproát sodný) (viz také bod 4.4).

Farmakokinetika kvetiapinu se signifikantně nezměnila při současném podávání s antidepresivy imipraminem (CYP 2D6 inhibitor) nebo s fluoxetinem (inhibitor CYP 3A4 a CYP 2D6).

Farmakokinetika kvetiapinu se signifikantně nezměnila při současném podávání s antipsychotiky risperdonem a haloperidolem. Při současném užívání kvetiapinu a thioridazinu se zvýšila clearance kvetiapinu o 70 %.

Farmakokinetika kvetiapinu se nezměnila při současném podávání s cimetidinem.

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

Při souběžném podávání valproátu sodného a kvetiapinu nebyla ovlivněna farmakokinetika ani jednoho z nich do klinicky relevantního stupně.

Nebyly prováděny interakční studie s běžně používanými kardiovaskulárními přípravky.

Je třeba opatrnost v případech, kdy je kvetiapin užíván současně s léčivými způsobujícími elektrolytovou nerovnováhu nebo prodloužení QT intervalu. Je zapotřebí se vyhnout souběžnému podávání s ostatními neuroleptiky.

4.6 Těhotenství a kojení

Bezpečnost podávání a účinnost kvetiapinu nebyla u těhotných žen zjišťována.

Zkoušky na zvířatech dosud neodhalily žádná nebezpečí, avšak nebyl dosud sledován vliv na zrak plodu. Resirentin lze proto podávat v těhotenství pouze tehdy, pokud očekávaný efekt léčby převáží nad jejími možnými riziky. Pokud byl v těhotenství užíván kvetiapin, byly u novorozence pozorovány příznaky z vysazení.

Není známo, do jaké míry se kvetiapin vylučuje do mateřského mléka, proto se kojení při léčbě přípravkem Resirentin 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.

Také se může vyskytnout nárůst hmotnosti, synkopy, maligní neuroleptický syndrom, leukopenie, neutropenie a periferní edém, stejně jako při léčbě jinými antipsychotiky.

Nežádoucí účinky spojené s léčbou přípravkem Resirentin jsou uvedeny v následující tabulce 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: ($\geq 1/100 < 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000 < 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000 < 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$).

Poruchy krve a lymfatického systému:

Časté: leukopenie¹

Méně časté: eosinofilie

Neznámá frekvence: neutropenie¹

Poruchy imunitního systému:

Méně časté: reakce přecitlivělosti

Velmi vzácné: anafylaktická reakce⁶

Poruchy metabolismu a výživy:

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

Poruchy nervového systému:

Velmi časté: závrať⁴, ospalost², bolest hlavy

Časté: synkopa⁴, extrapyramidové symptomy^{1,13}

Méně časté: epileptické paroxysmy¹, syndrom neklidných nohou, dysartrie

Velmi vzácné: tardivní dyskineze⁶

Srdeční poruchy:

Časté: tachykardie⁴

Poruchy oka:

Časté: neostře vidění

Cévní poruchy:

Časté: ortostatická hypotenze⁴

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Časté: rýma

Gastrointestinální poruchy:

Velmi časté: sucho v ústech

Časté: zácpa, dyspepsie

Méně časté: dysfagie⁸

Poruchy jater a žlučových cest:

Vzácné: žloutenka⁶

Velmi vzácné: hepatitida⁶

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Velmi vzácné: angioedém⁶, Stevens-Johnsonův syndrom⁶

Poruchy reprodukčního systému a choroby prsu:

Vzácné: priapismus

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi časté: symptomy z vysazení léčby^{1,10}

Časté: mírná astenie, periferní edém

Vzácné: maligní neuroleptický syndrom¹

Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde:

Velmi časté: zvýšené sérové hladiny triglyceridů¹¹, zvýšené hladiny celkového cholesterolu (především LDL-C)¹²

Časté: nárůst tělesné hmotnosti⁹, zvýšené hladiny sérových transamináz (ALT, AST)³, snížení počtu neutrofilů, zvýšení glukosy v krvi až na hodnoty hyperglykémie⁷

Méně časté: zvýšené hladiny gama-glutamyltransferázy³

¹ Viz bod 4.4

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

³ U některých pacientů léčených kvetiapiinem docházelo k asymptomatickému zvýšení sérových transamináz (ALT, AST) nebo GGT. Zvýšené hodnoty se obvykle navrací k normě při pokračování v léčbě.

⁴ Kvetiopin 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 mellitus.

⁶ Výpočet frekvence uvedených nežádoucích účinků byl prováděn pouze z peregistračního sledování.

⁷ Hladina glukosy v krvi nalačno ≥ 126 mg/100 ml ($\geq 7,0$ mmol/l) nebo ≥ 200 mg/100 ml ($\geq 11,1$ mmol/l) po jídle naměřená alespoň jednou.

⁸ Zvýšený výskyt dysfagie při podávání kvetiapinu ve srovnání s placebem byl pozorován pouze v klinických studiích u bipolární deprese

⁹ Vyskytuje se zejména v prvních týdnech léčby

¹⁰ Následující příznaky z vysazení léku byly nejčastěji pozorovány v krátkodobých, placebem kontrolovaných studiích, v monoterapii: nespavost, nevolnost, bolest hlavy, průjem, zvracení, závratě a podrážděnost. Příznaky z vysazení obvykle ustoupily do 1 týdne po vysazení léku.

¹¹ Triglyceridy ≥ 200 mg/100 ml ($\geq 2,258$ mmol/l) u pacientů ≥ 18 let nebo ≥ 150 mg/100 ml ($\geq 1,694$ mmol/l) u pacientů < 18 let, naměřené alespoň jednou.

¹² Cholesterol ≥ 240 mg/100 ml ($\geq 6,2064$ mmol/l) u pacientů ≥ 18 let nebo ≥ 200 mg/100ml ($\geq 5,172$ mmol/l) u pacientů < 18 let, naměřené alespoň jednou.

¹³ Viz text níže.

Případy prodloužení intervalu QT, ventrikulární arytmie, náhlá nevysvětlená smrt, zástava srdce a torsades de pointes byly hlášeny z klinického použití neuroleptik a jsou považovány za skupinový efekt.

V krátkodobých, placebem kontrolovaných klinických studiích u schizofrenie a bipolární mánie byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů podobný jako u placeba (schizofrenie: 7,8 % pro kvetiopin a 8,0 % pro placebo, bipolární mánie: 11,2 % pro kvetiopin a 11,4 % pro placebo. V krátkodobých, placebem kontrolovaných klinických studiích u bipolární deprese byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 8,9 % pro kvetiopin a 3,8 % pro placebo. Výskyt jednotlivých nežádoucích účinků (např. akathisie, extrapyramidové poruchy, třes, dyskineze, 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 kvetiapiinem u pacientů se schizofrenií a bipolární poruchou byla celková kumulativní incidence extrapyramidových symptomů srovnatelná u kvetiapiinu i placebo.

Léčba kvetiapiinem je spojena s mírným, na dávce závislým poklesem hladin hormonů štítné žlázy, zejména celkového T4 a volného T4. Pokles celkového T4 a volného T4 byl maximální během prvních 2 až 4 týdnů léčby kvetiapiinem, při dlouhodobé léčbě nedošlo k dalšímu snížení. Téměř ve všech případech, nezávisle na délce léčby, došlo po vysazení kvetiapiinu k úpravě hladin celkového T4 a volného T4. Pouze po vyšších dávkách byl pozorován mírný pokles celkového T3 a reverzního T3. Hladiny TBG se nemění a všeobecně nebyl pozorován reciproční vzestup hladiny TSH, což ukazuje, že kvetiapiin nezpůsobuje klinicky závažnou hypofunkci štítné žlázy.

4.9 Předávkování

Během klinického hodnocení bylo hlášeno přežití pacienta po akutním předávkování 30g kvetiapiinu.

Bylo hlášeno jedno úmrtí pacienta v klinické studii po předávkování 13,6 g kvetiapiinu.

V poregistračním sledování byly hlášeny smrtelné případy předávkování samotným kvetiapiinem v dávce 6 g. V postmarketingovém sledování byly velmi vzácně hlášeny případy předávkování kvetiapiinem, následované komatem, smrtí nebo prodloužením intervalu QT.

Pacienti s dříve diagnostikovaným závažným srdečním onemocněním mají větší riziko vlivu předávkování (viz bod 4.4).

Obecně pozorované příznaky odpovídají vystupňovanému známému farmakologickému účinku přípravku, k němuž patří únava a útlum, tachykardie a hypotenze.

Kvetiapiin 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 nebyla při předávkování dosud studována prevence absorpce, je třeba zvážit možnost výplachu žaludku (popř. po intubaci v případě bezvědomí pacienta) a podání aktivního uhlí spolu s laxativem.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antipsychotika

ATC kód: N05AH04

Mechanismus:

Kvetiapiin je atypicky působící antipsychotikum. Kvetiapiin a N-desalkylkvetiapiin, jeho aktivní metabolit v lidské plasmě, reagují s celou řadou neurotransmiterových receptorů. Kvetiapiin a N-desalkylkvetiapiin mají afinitu k serotoninovým (5HT₂) a dopaminovým D1 a D2 receptorům v mozku. Klinické antipsychotické vlastnosti přípravku Resirentin a jeho slabé extrapyramidové nežádoucí účinky (EPS) jsou připisovány právě kombinaci receptorového antagonismu s vyšší selektivitou pro 5HT₂ oproti D2. N-desalkylkvetiapiin má též vysokou afinitu k adrenalinovému přenašeči ("norepinephrine transporter" - NET). Kvetiapiin a norkvetiapiin mají také vysokou afinitu k histaminovým a adrenergním α_1 - receptorům a nízkou afinitu k adrenergním α_2 a serotoninovým 5HT_{1A} receptorům. Kvetiapiin 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. 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 preklinických testech určených k predikci vyvolání extrapyramidových nežádoucích účinků má kvetiapin profil atypického antipsychotika, který se liší od profilu standardních neuroleptik. Po dlouhodobém podávání kvetiapinu nevzniká hypersenzitivita 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, neboť blokuje depolarizaci mesolimbických neuronů A10, nepůsobí však na nigrostriální dopaminergní neurony A9. Při akutním a chronickém podávání opicím rodu Cebus, po předchozí senzibilizaci haloperidolem nebo bez ní, vykazuje kvetiapin minimální tendenci k vyvolání dystonických reakcí. Výsledky těchto pokusů nasvědčují tomu, že kvetiapin by měl mít minimální tendenci vyvolávat EPS. Je známo, 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 kvetiapinu u lidí.

Klinická účinnost:

Ve třech klinických, placebem kontrolovaných studiích s různou dávkou kvetiapinu nebyl zjištěn rozdíl v incidenci EPS, nebo užívání anticholinergik mezi skupinou pacientů léčených kvetiapinem a placebem. Placebem kontrolovaná studie hodnotící léčbu kvetiapinem v dávkách 75-750 mg/kg neprokázala nárůst EPS nebo současného užívání anticholinergik.

Byly porovnány výsledky čtyř kontrolovaných klinických studií, kde byl kvetiapin podáván při léčbě akutní středně těžké až těžké bipolární manie v dávkách až 800 mg denně, ve dvou studiích v monoterapii a v ostatních jako přídatná léčba k lithiu nebo divalproexu. Nebyly nalezeny rozdíly v incidenci EPS mezi skupinami pacientů užívajících kvetiapin a 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.

Kvetiapin na rozdíl od mnoha jiných antipsychotik nevyvolává trvalé zvýšení hladin prolaktinu, což je rovněž považováno za vlastnost atypických antipsychotik (SDA). V klinické studii s opakovanou fixní dávkou přípravku nebyl zjištěn rozdíl v hladinách prolaktinu na konci studie mezi pacientkami s doporučenou dávkou kvetiapinu a placebem.

Ve dvou klinických studiích bylo prokázáno, že kvetiapin 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 kvetiapinu 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 kvetiapinu 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 kvetiapin 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 kvetiapinu 300 mg nebo 600 mg, byla prokázána dlouhodobá účinnost kvetiapinu 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.

Klinické hodnocení prokázalo, že kvetiapin 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 5HT₂ a D₂ až 12 hodin. Bezpečnost a účinnost dávek vyšších než 800 mg/den nebyla hodnocena.

Dlouhodobá účinnost kvetiapinu 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 placebu. 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 placebu 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 placebu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kvetiapin se po perorálním podání dobře vstřebává a intenzivně se metabolizuje. Biologická dostupnost kvetiapinu není ovlivněna jeho podáním s jídlem. Kvetiapin se asi z 83 % váže na plasmatické bílkoviny. Maximální molární koncentrace aktivního metabolitu N-desalkylkvetiapinu v ustáleném stavu jsou 35 % ve srovnání s kvetiapinem. Poločas eliminace kvetiapinu je 7 hodin a N-desalkylkvetiapinu 12 hodin.

Kvetiapin a N-desalkylkvetiapin mají ve schváleném dávkovacím rozmezí lineární farmakokinetiku. Kinetika kvetiapinu je stejná u mužů i 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 méně než 30 ml/min/1,73 m²) je střední clearance kvetiapinu asi o 25 % nižší, ale individuální hodnoty clearance mohou být v rozmezí hodnot somaticky zdravých jedinců. Průměrná frakce volného kvetiapinu a aktivního metabolitu N-desalkylkvetiapinu je z méně než 5 % vylučována v moči.

Kvetiapin se intenzivně metabolizuje v játrech, po podání radioaktivně značeného kvetiapinu je možno v moči nebo stolici nalézt méně než 5 % původní sloučeniny v nezměněné formě. Asi 73 % radioaktivně značené látky se vyloučí močí a 21 % stolicí. Střední plazmatická clearance kvetiapinu se snižuje o přibližně 25 % u pacientů se známým poškozením funkce jater (stabilizovaná jaterní cirhóza). Jelikož je kvetiapin intenzivně metabolizován v játrech, dá se očekávat zvýšení plazmatických hladin léčiva u populace pacientů s poškozením jaterních funkcí. U těchto pacientů je nutné snížit dávku (viz bod 4.2).

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 dosažené u člověka při denním dávkování 300 až 800 mg/den. Na základě výsledků těchto prací *in vitro* se zdá nepravděpodobné, že by současné podávání kvetiapinu a jiných léčiv vedlo ke klinicky signifikantní lékové inhibici metabolismu druhého léku, který je také zprostředkován 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 P 450.

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 výzkumu: u potkanů byla pozorována pigmentace štítné žlázy, u opic rodu *Cynomolgus* byla zjištěna hypertrofie folikulárních buněk štítné žlázy, snížení hladin T₃, snížení koncentrace hemoglobinu a počtu červených a bílých krvinek, u psů byla nalezena opacita oční čočky a katarakta. Tato zjištění je nutno brát v úvahu při zvažování prospěchu léčby kvetiapinem a možného rizika pro pacienta.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro:

hypromelosa
dihydrát hydrogenforforečnanu vápenatého
monohydrát laktosy
kukuřičný škrob
sodná sůl karboxymethylškrobu (typA)
magnesim-stearát
mikrokrytalická celulóza
mastek
koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva:

Resirentin 25 mg: Opadry Pink 02B34304 růžová
červený oxid železitý (E172)
žlutý oxid železitý (E172)
hypromelosa 5cP (E464)
oxid titaničitý (E171)
makrogol
hlinitý lak oranžové žluti (E110)).

Resirentin 100 mg: Opadry 02B32696 žlutá
žlutý oxid železitý (E172)
hypromelosa 5cP (E464)
oxid titaničitý (E171)
makrogol

Resirentin 150 mg: Opadry 02B32696 žlutá:
žlutý oxid železitý (E172)
hypromelosa 5cP (E464)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 400)

Opadry 20A28735 bílá
hyprolosa
hypromelosa
oxid titaničitý (E171)
mastek

Resirentin 200 mg a 300 mg: Opadry 20A28735 bílá
hyprolosa
hypromelosa
oxid titaničitý (E171)
mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Potahované tablety Resirentin 25 mg: 30 potahovaných tablet v PVC/Al blistru

Potahované tablety Resirentin 100 mg, 150 mg, 200 mg, resp. 300 mg: 30 nebo 60 potahovaných tablet v PVC/Al blistru.

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

Bolar Bt.
1020 Budapest, Borbolya u.3
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Resirentin 25 mg: 68/402/09-C
Resirentin 100 mg: 68/403/09-C
Resirentin 150 mg: 68/404/09-C
Resirentin 200 mg: 68/405/09-C

Resirentin 300 mg: 68/406/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

20.5.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

20.5.2009