

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Quetiapin Mylan 25 mg  
Quetiapin Mylan 100 mg  
Quetiapin Mylan 200 mg  
Quetiapin Mylan 300 mg  
potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje quetiapinum 25 mg ve formě quetiapini fumaras.  
Jedna potahovaná tableta obsahuje quetiapinum 100 mg ve formě quetiapini fumaras.  
Jedna potahovaná tableta obsahuje quetiapinum 200 mg ve formě quetiapini fumaras.  
Jedna potahovaná tableta obsahuje quetiapinum 300 mg ve formě quetiapini fumaras.

Pomocná látka se známým účinkem:

Laktosa:  
25 mg: 4,28 mg (bezvodá forma) v 1 potahované tabletě  
100 mg: 17,1 mg (bezvodá forma) v 1 potahované tabletě  
200 mg: 34,2 mg (bezvodá forma) v 1 potahované tabletě  
300 mg: 51,3 mg (bezvodá forma) v 1 potahované tabletě

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

#### *Quetiapin Mylan 25 mg*

Kulaté, bikonvexní, potahované tablety broskvové barvy s vyraženým „Q“ na jedné straně tablety.

#### *Quetiapin Mylan 100 mg*

Žluté, kulaté, bikonvexní, potahované tablety s vyraženým „Q“ v horní části a „100“ v dolní části jedné strany tablety.

#### *Quetiapin Mylan 200 mg*

Bílé, kulaté, bikonvexní, potahované tablety s vyraženým „Q“ v horní části a „200“ v dolní části jedné strany tablety.

#### *Quetiapin Mylan 300 mg*

Bílé, podlouhlé, bikonvexní, potahované tablety s půlicí rýhou a vyraženým „Q“ a „300“ na jedné straně tablety. Tabletou lze dělit na dvě stejné dávky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba schizofrenie.

Léčba bipolární poruchy včetně:

- manických epizod u bipolární poruchy
- depresivních epizod u bipolární poruchy.
- prevence rekurence u pacientů s bipolární poruchou, u nichž manická, smíšená nebo depresivní epizoda odpovídala na léčbu kvetiapiinem.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### *Dávkování*

Pro každou indikaci existují rozdílná dávkovací schémata. Je proto nutné, aby byla pacientům poskytnuta jasná informace o dávkování v jejich konkrétním případě.

#### *Dospělí*

##### **Léčba schizofrenie**

Při léčbě schizofrenie se přípravek Quetiapin Mylan podává dvakrát denně. Celková denní dávka v prvních 4 dnech 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 v rozsahu 300 – 450 mg denně. Dávku je možno u jednotlivých pacientů upravit podle klinické odpovědi a snášenlivosti v rozmezí 150 - 750 mg denně.

##### **Léčba středně závažných a závažných manických epizod provázejících bipolární poruchu**

Quetiapin Mylan se podává dvakrát denně. V rámci monoterapie nebo jako doplňková terapie ke stabilizátorům nálady se přípravek podává první čtyři dny léčby v následující celkové denní dávce: 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 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 denně. Obvyklá účinná dávka se pohybuje v rozmezí 400 – 800 mg denně.

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

Quetiapin Mylan by měl být užíván 1x denně před spaním. Celková denní dávka v prvních 4 dnech léčby je 50 mg (1.den), 100 mg (2.den), 200 mg (3.den) a 300 mg (4.den). Doporučená denní dávka je 300 mg. V klinických studiích nebyl prokázán žádný prospěch z podávání dávek 600 mg v porovnání s podáváním dávky 300 mg. Jednotliví pacienti však mohou mít z podávání dávky 600 mg prospěch. Klinické studie prokázaly, že v případě pochybností o snášenlivosti lze u jednotlivých pacientů uvažovat o snížení dávky až na minimum 200 mg. Při léčbě depresivní epizody u bipolární poruchy by měla být léčba zahájena lékařem se zkušenostmi v léčbě bipolární poruchy.

### **Prevence recidivy bipolární poruchy**

V rámci prevence recidivy manických, depresivních a smíšených epizod bipolární poruchy, by léčba pacientů, kteří reagovali na kvetiapin v akutní fázi onemocnění, měla pokračovat stejnou dávkou přípravku. V závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti jednotlivého pacienta může být dávka upravena v rozmezí 300 až 800 mg/den podávaných dvakrát denně. Je důležité, aby pro udržovací terapii byla použita nejnižší účinnou dávkou.

#### Starší pacienti

Stejně jako při podávání ostatních antipsychotik a antidepresiv starším lidem je při léčbě kvetiapinem třeba zvýšené opatrnosti, zejména v úvodních fázích léčby. Dávku může být potřeba zvyšovat pomaleji a denní terapeutická dávka by měla být nižší než u mladších osob v závislosti na klinické reakci a snášenlivosti jednotlivých pacientů. Střední hodnota plazmatické clearance kvetiapinu je u starších lidí v porovnání s mladšími o 30 - 50 % nižší.

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

#### Pediatrická populace

Nedoporučuje se podávat přípravek Quetiapin Mylan dětem a dospívajícím 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.

#### Porucha funkce ledvin

Úprava dávkování není u pacientů s poruchou funkce ledvin nutná.

#### Porucha funkce jater

Kvetiapin se intenzivně metabolizuje v játrech. Proto je třeba věnovat zvýšenou pozornost podávání kvetiapinu pacientům s poruchou funkce jater, zejména při úvodním stanovení dávky. Pacienti se známou poruchou funkce jater by měli začínat s dávkou 25 mg denně. Dávku je možné zvyšovat o 25 mg až o 50 mg denně, až se dosáhne účinné dávky. Velikost dávky u jednotlivých pacientů závisí na jejich klinické reakci a snášenlivosti.

### **Způsob podání**

Tablety přípravku Quetiapin Mylan lze podávat s jídlem nebo nalačno.

### **4.3 Kontraindikace**

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

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

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

Vzhledem k tomu, že má kvetiapin několik indikací, je nutné bezpečnostní profil přípravku posuzovat s ohledem na diagnózu u daného konkrétního pacienta a podávanou dávkou.

### *Pediatrická populace*

Nedoporučuje se podávat kvetiapin dětem a dospívajícím 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 dospívajících než u dospělých (zvýšená chuť k jídlu, zvýšené sérové koncentrace prolaktinu a extrapyramidové symptomy) a byl identifikován jeden nežádoucí účinek, který nebyl dříve identifikován u dospělých (zvýšený krevní tlak). U dětí a dospívajících byly též pozorovány změny funkce štítné žlázy.

Nebyla také studována dlouhodobá bezpečnost léčby na růst a vyzrávání po dobu delší než 26 týdnů. Dlouhodobý vliv na kognitivní a behaviorální vývoj není znám.

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

### *Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení*

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

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

Další psychiatrická onemocnění, pro která je předepisován kvetiapin mohou být také spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných úmyslů. Navíc mohou být tyto stavy přítomny zároveň s depresivní poruchou. Při léčbě pacientů s jinými psychiatrickými poruchami by proto měla být dodržována stejná opatření jako při léčbě pacientů s depresivní poruchou.

Pacienti s anamnézou sebevražedného jednání, nebo ti kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představitosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů a je třeba je během léčby pečlivě sledovat. Meta-analýza placebem kontrolovaných klinických studií s antidepresivy u dospělých pacientů s psychiatrickými poruchami prokázala vyšší riziko sebevražedného chování při léčbě antidepresivy ve srovnání s placebem u pacientů mladších než 25 let.

Pečlivé sledování pacientů, a zejména těch s vysokým rizikem, by mělo léčbu doprovázet zvláště na jejím začátku a při zvyšování dávky. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na nutnost sledovat jakékoli zhoršení jejich stavu, výskyt sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a okamžitě vyhledat lékařskou pomoc, pokud se tyto příznaky objeví.

V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s depresivními epizodami v rámci bipolární poruchy bylo u mladých dospělých pacientů (mladších než 25 let), kteří byli léčeni kvetiapinem, pozorováno zvýšené riziko příhod souvisejících se sebevraždou ve srovnání s pacienty léčenými placebem (3,0 % vs 0 %).

#### *Ospalost a závratě*

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.

Léčba kvetiapinem byla spojena s ortostatickou hypotenzí a souvisejícími závratěmi (viz bod 4.8), které byly, stejně jako somnolence, přítomny obvykle během počáteční titrační fáze. To by mohlo zvýšit výskyt náhodného zranění (pádu), a to zejména ve starší populaci. Proto by pacienti měli být poučeni, aby dbali zvýšené opatrnosti, dokud se neseznámí s možnými účinky léčby.

#### *Kardiovaskulární onemocnění*

Zvýšené opatrnosti je třeba při podávání kvetiapinu pacientům se známými kardiovaskulárními a cerebrovaskulárními chorobami, nebo jinými stavy které mohou zvyšovat náchylnost pacienta k rozvoji hypotenze. Kvetiapin může vyvolat ortostatickou hypotenzi, zejména při úvodním zvyšování dávky. Tato reakce je častější u starších a mladších pacientů. Pokud k tomu dojde, je třeba zvážit pozvolnější titraci dávky nebo její snížení. U pacientů se základním kardiovaskulárním onemocněním je možné zvážit pomalejší titrační režim.

#### *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 kvetiapinem tyto rizikové faktory rozpoznány a následně by měla být uplatněna preventivní opatření.

#### *Záchvaty*

V kontrolovaných klinických hodnoceních nebyl rozdíl v incidenci záchvatů u pacientů léčených kvetiapinem nebo placebem. Nejsou k dispozici údaje o výskytu záchvatů u pacientů se záchvaty v anamnéze. Stejně jako u jiných antipsychotik je doporučena opatrnost u pacientů se záchvaty v anamnéze (viz bod 4.8).

#### *Extrapyramidové symptomy (EPS)*

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

Použití kvetiapinu bylo spojeno s rozvojem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo stresujícím neklidem a potřebou se často pohybovat spojenou s neschopností zůstat klidně sedět či stát. K tomuto může nejpravděpodobněji dojít během několika prvních týdnů léčby. U pacientů s těmito příznaky může být zvyšování dávky škodlivé.

### *Tardivní dyskineze*

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

### *Maligní neuroleptický syndrom*

Maligní neuroleptický syndrom je dáván do souvislosti s antipsychotickou léčbou, včetně léčby kvetiapinem (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 kvetiapinem přerušit a zahájit odpovídající léčbu.

### *Těžká neutropenie*

V klinických studiích s kvetiapinem byl méně často hlášen výskyt těžké neutropenie (počet neutrofilů  $< 0,5 \times 10^9/l$ ). Většina případů těžké neutropenie se objevila v průběhu několika prvních měsíců léčby. Souvislost s dávkou léčiva nebyla jasně potvrzena. Na základě peregistračních zkušeností se leukopenie a/nebo neutropenie upravila po ukončení léčby kvetiapinem. 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 pro příznaky infekce a pravidelně kontrolovat počet neutrofilů, dokud nepřesáhnou hodnotu  $1,5 \times 10^9/l$  (viz bod 5.1).

### *Tělesná hmotnost*

U pacientů, kteří byli léčeni kvetiapinem byl hlášen nárůst tělesné hmotnosti. Pacienti by měli být sledováni a adekvátně klinicky léčeni v souladu s pokyny pro léčbu antipsychotiky (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 je třeba patřičně klinicky sledovat v souladu s pokyny pro léčbu antipsychotiky. Pacienty léčené antipsychotiky, včetně kvetiapinu, je třeba sledovat na projevy a příznaky hyperglykémie (jako jsou polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost) 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 podle klinické potřeby.

### *Metabolické riziko*

Vzhledem k pozorovaným změnám v tělesné hmotnosti, glykémii (viz hyperglykémie) a lipidech v klinických studiích může u pacientů (včetně pacientů s normálními hodnotami před zahájením léčby) dojít ke zhoršení profilu metabolického rizika, které je třeba léčit klinicky vhodným způsobem (viz bod 4.8).

### *Prodloužení intervalu QT*

V klinickém hodnocení a při použití v souladu s SmPC nebylo použití kvetiapinu spojeno a trvalým prodloužením absolutní hodnoty intervalu QT. V rámci postmarketingového sledování 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 prodlužují QT interval a/nebo s neuroleptiky, zvláště u starších lidí, dále při předpisu pacientům s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu, městnavým srdečním selháním, hypertrofií myokardu, hypokalémií nebo hypomagnesemií (viz bod 4.5).

#### *Zánět slinivky břišní*

Zánět slinivky břišní byl hlášen v klinických studiích a během post-marketingového sledování avšak příčinná souvislost nebyla prokázána. V hlášeních po uvedení přípravku na trh vykazovalo mnoho pacientů faktory, o kterých je známo, že mohou být spojeny s pankreatitidou, jako je zvýšení hladiny triglyceridů v krvi (viz bod 4.4 Lipidy), žlučové kameny a konzumace alkoholu.

#### *Účinky na játra*

Pokud dojde k rozvoji žloutenky, měla by se léčba kvetiapinem ukončit.

#### *Dysfagie*

Dysfagie (viz též bod 4.8) byla hlášena v souvislosti s kvetiapinem. U pacientů s rizikem aspirační pneumonie je třeba kvetiapin používat s opatrností.

#### *Vysazení léčby*

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

#### *Interakce*

Viz také bod 4.5.

Současné užívání kvetiapinu a silných induktorů jaterních enzymů, jako je karbamazepin nebo fenytoin, může podstatně snížit plazmatické koncentrace kvetiapinu, což může ovlivnit účinnost léčby. Pokud pacienti užívají induktory jaterních enzymů, je možné léčbu kvetiapinem zahájit pouze pokud předpokládaný prospěch léčby převažuje nad možnými riziky vysazení induktorů jaterních enzymů. Je důležité, aby byly induktory vysazovány postupně a, je-li potřeba, aby byly nahrazeny léčivem, které jaterní enzymy neindukuje (např. valproát sodný).

#### *Další informace*

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

#### *Starší pacienti s psychózou související s demencí*

Kvetiapin není schválen k léčbě psychózy u starších pacientů s demencí.

V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s demencí bylo pozorováno přibližně 3násobně zvýšené riziko kardiovaskulárních nežádoucích účinků u některých atypických antipsychotik. Důvod tohoto zvýšeného rizika není znám. Zvýšené riziko nelze vyloučit ani u jiných antipsychotik a jiných populací pacientů. Kvetiapin 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 kvetiapiinem a se stejnou populací subjektů hodnocení (n = 710, průměrný věk: 83 let, rozmezí: 56 – 99 let) byla incidence mortality ve skupině léčené kvetiapiinem 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 kvetiapiinem a úmrtím u starších pacientů s demencí.

#### *Laktosa*

Quetiapin Mylan obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnou dědičnou intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo glukoso-galaktosovou malabsorpcí by neměli tento přípravek užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Vzhledem k primárnímu účinku kvetiapiinu na centrální nervový systém je třeba dbát opatrnosti při jeho podávání v kombinaci s jinými centrálně působícími léky nebo alkoholem.

Quetiapin Mylan je metabolizován převážně enzymem cytochromu P450 (CYP)3A4. V interakční studii se zdravými dobrovolníky vedlo současné podávání kvetiapiinu (dávka 25 mg) a ketokonazolu (inhibitor CYP3A4) k 5 až 8násobnému zvýšení AUC pro kvetiapin. Na podkladě tohoto zjištění je současné použití kvetiapiinu a inhibitorů CYP3A4 kontraindikováno. Během léčby kvetiapiinem se také nedoporučuje požívat grapefruitovou šťávu.

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

Současné podávání kvetiapiinu a fenytoinu (induktor mikrosomálních jaterních enzymů) vedlo ke zvýšení clearance kvetiapiinu o asi 450 %. O zahájení léčby kvetiapiinem lze u pacientů, kteří užívají induktory jaterních enzymů, uvažovat pouze tehdy, pokud je lékař přesvědčen, že prospěch z léčby kvetiapiinem převáží nad riziky, která vyplývají z přerušování 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 také bod 4.4.

Farmakokinetika kvetiapiinu nebyla významně ovlivněna při současném podávání antidepresiv 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 kvetiapinu nedochází ke klinicky významné změně farmakokinetiky obou léčiv. Retrospektivní studie u dětí a dospívajících, kteří byli léčeni valproátem, kvetiapinem, nebo obojím, prokázala zvýšený výskyt leukopenie a neutropenie ve skupině s kombinovanou terapií ve srovnání se skupinou s monoterapií.

Interakční studie s běžně používanými kardiovaskulárními léčivy nebyly provedeny.

Opatrnosti je třeba v případech, kdy se kvetiapine podává současně s léčivy, která mění elektrolytovou rovnováhu nebo prodlužují QT interval.

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.

#### *Pediatrická populace*

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

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

### Těhotenství

Bezpečnost a účinnost podávání kvetiapinu těhotným ženám nebyla dosud stanovena. Dosud nejsou žádné poznatky o nežádoucích účincích z testů na zvířatech. Možný vliv na oči plodu nebyl dosud zkoumán. Kvetiapin lze proto v těhotenství použít pouze tehdy, pokud očekávaný efekt léčby převáží nad možnými riziky. U novorozenců matek, kterým byl během těhotenství podáván kvetiapin, byly pozorovány příznaky z vysazení.

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

### Kojení

Byly publikovány zprávy o vylučování kvetiapinu do lidského mateřského mléka, avšak míra vylučování nebyla pevně stanovena. Ženám, které kojí, by proto mělo být doporučeno, aby během užívání kvetiapinu nekojily.

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

Vzhledem ke svému primárnímu účinku na centrální nervový systém může kvetiapin ovlivňovat činnosti vyžadující pozornost. Pacientům je třeba proto doporučit, aby neřídili motorová vozidla, ani neobsluhovali stroje do doby, než bude známa jejich individuální vnímavost k výše uvedenému.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky při podávání kvetiapinu patří ospalost, závratě, sucho v ústech, mírná astenie, zácpa, tachykardie, ortostatická hypotenze a dyspepsie. Podobně jako u jiných antipsychotik došlo i při podávání kvetiapinu u některých pacientů k přírůstku tělesné hmotnosti, synkopám, malignímu neuroleptickému syndromu, leukopenii, neutropenii či perifernímu otoku.

Výskyt nežádoucích účinků souvisejících s léčbou kvetiapinem je uveden v tabulce níže podle doporučení Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group; 1995).

Četnosti nežádoucích účinků jsou uváděny takto:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )

Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )

Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

#### Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté: Pokles hladiny hemoglobinu<sup>23</sup>

Časté: Leukopenie<sup>1,29</sup>, Pokles počtu neutrofilů, vzestup počtu eozinofilů<sup>28</sup>

Méně časté: Trombocytopenie, anémie, pokles počtu trombocytů<sup>14</sup>

Vzácné: Agranulocytóza<sup>27</sup>

Není známo: Neutropenie<sup>1</sup>

#### Poruchy imunitního systému

Méně časté: Hypersenzitivita (včetně alergických kožních reakcí)

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

#### Endokrinní poruchy

Časté: Hyperprolaktinémie<sup>16</sup>, pokles celkového T<sub>4</sub><sup>25</sup>, pokles volného T<sub>4</sub><sup>25</sup>, pokles celkového T<sub>3</sub><sup>25</sup>, vzestup TSH<sup>25</sup>,

Méně časté: Pokles volného T<sub>3</sub><sup>25</sup>, hypothyreóza<sup>22</sup>

Velmi vzácné: Nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu

#### Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté:	Zvýšení hladiny triglyceridů <sup>11,31</sup> v séru Zvýšení celkového cholesterolu (převážně LDL cholesterolu) <sup>12,31</sup> Snížení HDL cholesterolu <sup>18, 31</sup> , nárůst tělesné hmotnosti <sup>9,13</sup>
Časté:	Zvýšená chuť k jídlu, zvýšení hladiny glukosy v krvi na hyperglykemické hladiny <sup>7,31</sup>
Méně časté:	Hyponatrémie <sup>20</sup> , diabetes mellitus <sup>1,5,6</sup>
Vzácné:	Metabolický syndrom <sup>30</sup>

### Psychiatrické poruchy

Časté:	Abnormální sny a noční můry Sebevražedné představy a sebevražedné chování <sup>21</sup>
Vzácné:	Náměsíčnost a související reakce, jako je mluvení ze spánku a poruchy příjmu potravy související se spánkem

### Poruchy nervového systému

Velmi časté:	Závratě <sup>4,17</sup> , somnolence <sup>2,17</sup> , bolest hlavy
Časté:	Synkopa <sup>4,17</sup> , extrapyramidové symptomy <sup>1,22</sup> , dysartrie
Méně časté:	Epileptický záchvat <sup>1</sup> , syndrom neklidných nohou, tardivní diskineze <sup>1,6</sup>

### Poruchy oka

Časté:	Rozmazané vidění
--------	------------------

### Srdeční poruchy

Časté:	Tachykardie <sup>4</sup> , palpitace <sup>24</sup>
Méně časté:	Prodloužení QT intervalu <sup>1,13,19</sup> , bradykardie <sup>33</sup>

### Cévní poruchy

Časté:	Ortostatická hypotenze <sup>4,17</sup>
Vzácné:	Žilní tromboembolismus <sup>1</sup>

### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Časté:	Rinitida, dušnost <sup>24</sup>
--------	---------------------------------

### Gastrointestinální poruchy

Velmi časté:	Suchost v ústech
Časté:	Zácpa, dyspepsie, zvracení <sup>26</sup>
Méně časté:	Dysfagie <sup>8</sup>
Vzácné:	Pankreatitida <sup>1</sup>

### Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné:	Vzestup sérových transamináz (ALT, AST) <sup>3</sup> , vzestup hladin GGT <sup>3</sup>
Velmi vzácné:	Žloutenka <sup>6</sup> , Hepatitida

### Poruchy kůže a podkoží

Velmi vzácné:	Angioedém <sup>6</sup> , Stevens-Johnsonův syndrom <sup>6</sup>
Není známo:	Toxická epidermální nekrolýza, erytéma multiforme

## **Poruchy svalů a pojivové tkáně**

Velmi vzácné: Rabdomyolýza

## **Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělním a perinatálním obdobím**

Není známo: Syndrom z vysazení léku u novorozenců<sup>32</sup>

## **Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů**

Méně časté: Sexuální dysfunkce

Vzácné: Priapismus, galaktorea, otok prsou, menstruační poruchy

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

Velmi časté: Příznaky z vysazení<sup>1, 10</sup>

Časté: Mírná astenie, periferní otok, podrážděnost, pyrexie

Vzácné: Maligní neuroleptický syndrom<sup>1</sup>, hypotermie

## **Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde**

Vzácné: Vzestup hladin sérové kreatinfosfokinázy<sup>15</sup>

<sup>1</sup>Viz bod 4.4.

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

<sup>3</sup>U některých pacientů léčených kvetiapiinem docházelo k asymptomatickému zvýšení sérových transamináz (ALT, AST) nebo GGT (až na více než trojnásobek horní hranice normy). Zvýšené hodnoty se obvykle navrací k normě při pokračování v léčbě.

<sup>4</sup>Kvetiapiin 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).

<sup>5</sup>Během léčby byla ve velmi vzácných případech hlášena exacerbace latentní formy diabetes mellitus.

<sup>6</sup>Výpočet frekvence uvedených nežádoucích účinků byl prováděn pouze z poregistračního sledování u kvetiapiinu s okamžitým uvolňováním.

<sup>7</sup>Alespoň jednou naměřená hladina glukosy v krvi nalačno  $\geq 126$  mg/100 ml ( $\geq 7,0$  mmol/l) nebo hladina glukosy v krvi po jídle  $\geq 200$  mg/100 ml ( $\geq 11,1$  mmol/l).

<sup>8</sup>Zvýšený výskyt dysfagie při podávání kvetiapiinu ve srovnání s placebem byl pozorován pouze v klinických studiích bipolární deprese

<sup>9</sup>Na základě zvýšení tělesné hmotnosti o  $\geq 7$  % ve srovnání s výchozí tělesnou hmotností. Vyskytuje se zejména v prvních týdnech léčby u dospělých.

<sup>10</sup>Následující příznaky z vysazení léku byly nejčastěji pozorovány v krátkodobých, placebem kontrolovaných studiích, v monoterapii: nespavost, nauzea, bolest hlavy, průjem, zvracení, závratě a podrážděnost. Výskyt těchto reakcí se významně snížil do 1 týdne po vysazení léku.

<sup>11</sup>Triglyceridy  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (pacienti  $\geq 18$  let věku) nebo  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (pacienti  $< 18$  let věku) naměřené alespoň jednou.

<sup>12</sup>Cholesterol  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) u pacientů  $\geq 18$  let nebo  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) u pacientů  $< 18$  let naměřené alespoň jednou. Velmi často bylo pozorováno zvýšení LDL cholesterolu o  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l). Průměrná změna u pacientů, kteří měli tento nárůst byla 41,7 mg/dl ( $\geq$

1,07 mmol/l).

<sup>13</sup>Viz text níže.

<sup>14</sup>Krevní destičky  $\leq 100 \times 10^9$  /l naměřené alespoň jednou.

<sup>15</sup>Na základě hlášení z klinických studií - zvýšení hladiny krevní kreatinfosfokinázy, které nebylo spojeno s neuroleptickým maligním syndromem.

<sup>16</sup>Hladiny prolaktinu (u pacientů > 18 let): > 20 $\mu$ g/l (> 869,56 pmol/l) u mužů, > 30  $\mu$ g/l (> 1304,34 pmol/l) u žen naměřené kdykoliv.

<sup>17</sup>Může vést k pádům.

<sup>18</sup>HDL cholesterol: < 40mg/dl (1,025 mmol/l) u mužů; < 50mg/dl (1,282 mmol/l) u žen naměřený kdykoliv.

<sup>19</sup>Výskyt pacientů, kteří mají QTc posun od < 450 ms do  $\geq 450$  ms s  $\geq 30$  ms nárůstem. V placebem kontrolovaných studiích s kvetiapinem byly průměrná výše změny a počet pacientů s posunem na klinicky významnou úroveň podobné mezi kvetiapinem a placebem.

<sup>20</sup>Posun od > 132 mmol/l na  $\leq 132$  mmol/l v minimálně v jednom případě.

<sup>21</sup>Případy sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování byly hlášeny během léčby kvetiapinem nebo brzy po ukončení léčby (viz bod 4.4 a 5.1).

<sup>22</sup>Viz bod 5.1.

<sup>23</sup> Pokles hemoglobinu na  $\leq 13$  g/dl (8,07 mmol/l) u mužů,  $\leq 12$  g/dl (7,45 mmol/l) u žen v nejméně jednom případě došlo u 11 % pacientů užívajících kvetiapin ve všech studiích, včetně otevřených rozšíření těchto studií. U těchto pacientů bylo průměrné maximální snížení hemoglobinu v kterémkoliv okamžiku -1,50 g/dl.

<sup>24</sup>Tato hlášení se často objevovala v souvislosti s tachykardií, závratí, ortostatickou hypotenzí a/nebo základním srdečním/respiračním onemocněním.

<sup>25</sup> Na základě posunu od normální výchozí hodnoty k potenciálně klinicky významným hodnotám kdykoliv po základním období ve všech studiích. Posuny v celkovém T<sub>4</sub>, volném T<sub>4</sub>, celkovém T<sub>3</sub> a volném T<sub>3</sub> jsou definovány jako < 0,8 x horní hranice normy (pmol/l) a posun v TSH > 5 mIU/l v kterémkoliv časovém okamžiku.

<sup>26</sup> Na základě zvýšené míře zvracení u starších pacientů ( $\geq 65$  let).

<sup>27</sup> Změna počtu neutrofilů  $\geq 1,5 \times 10^9$ /l na počátku léčby na < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l kdykoliv během léčby.

<sup>28</sup> Na základě změny od normální výchozí hodnoty k potenciálně klinicky významným hodnotám kdykoliv po základním období ve všech studiích. Posuny v hladinách eozinofilů jsou definovány jako > 1 x 10<sup>9</sup> buněk/l v kterémkoliv časovém okamžiku.

<sup>29</sup> Na základě změny od normální výchozí hodnoty k potenciálně klinicky významným hodnotám kdykoliv po základním období ve všech studiích. Posuny v hladinách bílých krvinek jsou definovány jako  $\leq 3 \times 10^9$  buněk/l v kterémkoliv časovém okamžiku.

<sup>30</sup> Na základě hlášení nežádoucího účinku metabolického syndromu ze všech klinických studií s kvetiapinem.

<sup>31</sup> U některých pacientů bylo v klinických studiích pozorováno zhoršení více než jednoho z metabolických faktorů zahrnujících tělesnou hmotnost, krevní glukosu a lipidy (viz bod 4.4).

<sup>32</sup>Viz bod 4.6.

<sup>33</sup> Mohou se vyskytnout při zahájení léčby nebo krátce po něm a mohou být spojeny s hypotenzí a/ nebo synkopou. Frekvence určena na základě hlášení nežádoucího účinku bradykardie a souvisejících nežádoucích účinků ve všech klinických studiích s kvetiapinem

Případy prodloužení intervalu QT, ventrikulární arytmie, náhlého nevysvětleného umrtí, zástavy srdce a torsades de pointes byly velmi vzácně hlášeny z klinického použití neuroleptik a jsou považovány za efekt této skupiny léčiv (viz bod 4.4).

### *Pediatrická populace*

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

---

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), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

---

#### **Poruchy metabolismu a výživy**

Velmi časté:                   Zvýšená chuť k jídlu

---

#### **Vyšetření**

Velmi časté:                   Zvýšení hladin prolaktinu<sup>1</sup>, zvýšení krevního tlaku<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 µg/l (> 869,56 pmol/l) u mužů; > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) u žen naměřené kdykoliv. Méně než 1 % pacientů mělo vzestup hladin prolaktinu > 100 µg/l.

<sup>2</sup>Na základě posunů nad klinicky významné hodnoty (převzato podle kritérií “National Institute of Health”) nebo zvýšení > 20 mmHg pro systolický tlak nebo > 10 mmHg pro diastolický tlak kdykoliv v průběhu dvou krátkodobých (3-6 týdnů) placebem kontrolovaných klinických studií u dětí a dospívajících.

<sup>3</sup>Viz bod 5.1.

<sup>4</sup>Poznámka: Frekvence je konzistentní s frekvencí pozorovanou u dospělých, ale podrážděnost může být u dětí a dospívajících spojena s jinými klinickými projevy než u dospělých.

### **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Obecně byly hlášeny známky a příznaky vyplývající ze zesílení známých farmakologických účinků účinné látky, tj. ospalost a útlum, tachykardie a hypotenze.

V rámci klinické studie bylo hlášeno úmrtí po akutním předávkování dávkou 13,6 g kvetiapinu. V poregistračním sledování byly hlášeny smrtelné případy předávkování samotným kvetiapinem v dávce jen 6 g. Bylo však hlášeno i přežití pacienta po akutním předávkování až 30 g kvetiapinu. V poregistračním období byly hlášeny případy předávkování samotným kvetiapinem s následkem smrti, nebo komatu. Kromě toho byly v rámci monoterapie kvetiapinem při jeho předávkování hlášeny následující nežádoucí účinky: prodloužení QT intervalu, křeče, status epilepticus, rabdomyolýza, útlum dýchání, retence moči, zmatenost, delirium a/nebo agitovanost.

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

### **Léčba předávkování**

Neexistuje specifické antidotum kvetiapinu. V případě těžké intoxikace je třeba zvážit možnost současné intoxikace několika přípravky 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. Přestože nebyla zkoumána prevence absorpce při předávkování, lze u vážných případů předávkování indikovat výplach žaludku, nejlépe během jedné hodiny od požití. Je vhodné zvážit podání aktivního uhlí.

V případě předávkování kvetiapinem by měla být refrakterní hypotenze léčena vhodnými opatřeními, jako je nitrožilní podávání tekutin a/nebo sympatomimetik. Je třeba se vyhnout podávání adrenalinu a dopaminu, protože beta stimulace může prohloubit hypotenzi při současné blokadě alfa receptorů vyvolané kvetiapinem.

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antipsychotika – diazepiny, oxazepiny, thiazepiny a oxepiny.

ATC kód: N05A H04

#### Mechanismus účinku

Kvetiapin je atypické antipsychotikum. Kvetiapin a 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. Kombinace receptorového antagonismu se zvýšenou selektivitou k 5HT<sub>2</sub> ve srovnání s dopaminovými D<sub>2</sub> receptory pravděpodobně přispívá k antipsychotickým účinkům a je nízkému vlivu kvetiapinu na rozvoj extrapyramidových projevů ve srovnání s typickými antipsychotiky. Norkvetiapin má též vysokou afinitu k noradrenalinovému 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 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 D<sub>2</sub> receptorů.

V preklinických testech určených k predikci vyvolání extrapyramidového syndromu se kvetiapin liší od typických antipsychotik a má profil atypického antipsychotika. Po dlouhodobém podávání kvetiapinu nevzniká hypersenzitivita 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, neboť blokuje depolarizaci mesolimbických neuronů A10, nepůsobí však na nigrostriatální 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 testů naznačují, že kvetiapin by měl mít minimální tendenci k vyvolání extrapyramidových projevů (EPS), a byla vyslovena hypotéza, že látky s nižším potenciálem k EPS mohou mít také nižší tendenci k vyvolání tardivní dyskineze (viz bod 4.8).

Není známo, v jakém rozsahu se aktivní metabolit norkvetiapin podílí na farmakologické aktivitě kvetiapinu u lidí.

### Klinická účinnost

#### *Schizofrenie*

Výsledky tří placebem kontrolovaných klinických studií u pacientů se schizofrenií, včetně jedné, která používala dávky kvetiapinu v rozmezí 75 až 750 mg/den, nebyly zjištěny žádné rozdíly ve výskytu EPS nebo současném užívání anticholinergika mezi skupinami pacientů s kvetiapinem a placebem. Dlouhodobá účinnost kvetiapinu s okamžitým uvolňováním v prevenci relapsu schizofrenie nebyla ověřena v zaslepených klinických studiích. V otevřených studiích u pacientů se schizofrenií byl kvetiapin účinný při udržení klinického zlepšení během pokračující terapie u pacientů, kteří reagovali na iniciační léčbu, což naznačuje určitou dlouhodobou účinnost.

#### *Bipolární porucha*

Ve čtyřech placebem kontrolovaných studiích byly hodnoceny dávky kvetiapinu až do 800 mg/den užívané pro léčbu bipolárních manických epizod. Ve dvou studiích byl kvetiapin podáván v monoterapii a ve dvou jako přídatná léčba k lithiu nebo heminatium-valproátu (divalproex). Nebyly nalezeny rozdíly v incidenci EPS a současném užívání anticholinergik mezi skupinami pacientů užívajících kvetiapin a placebo.

V klinických studiích se kvetiapin ukázal jako účinný při léčbě pozitivních i negativních příznaků schizofrenie. V jedné klinické studii srovnávající kvetiapin s chlorpromazinem, a dvou srovnávajících kvetiapin s haloperidolem, prokazoval kvetiapin podobnou krátkodobou účinnost.

V klinických studiích s kvetiapinem bylo prokázáno, že je účinný v monoterapii nebo jako součást kombinované léčby při snižování manických příznaků u pacientů s bipolární mání. Průměrná dávka kvetiapinu v posledním týdnu byla u pacientů odpovídajících na léčbu přibližně 600 mg a přibližně 85 % respondérů dostávalo dávky v rozmezí 400-800 mg denně. Na rozdíl od mnoha jiných antipsychotik, kvetiapin nevede k trvalému zvýšení hladiny prolaktinu, což je považováno za vlastnost atypických antipsychotik. V klinické studii opakovaného podávání fixní dávky pacientům se schizofrenií, nebyly zjištěny žádné rozdíly v hladinách prolaktinu na konci studie, a to jak pro kvetiapin v celém rozsahu doporučených dávek tak i pro placebo.



Ve 4 klinických studiích u pacientů s depresivní epizodou v rámci bipolární poruchy typu I nebo II, s nebo bez rychlých cyklických změn, zaznamenalo 51 % pacientů léčených kvetiapiinem alespoň 50 % zlepšení celkového skóre MADRS v 8. týdnu v porovnání s 37 % pacientů léčených placebem. Antidepresivní účinek byl signifikantní 8. den (1. týden). Ve skupině s kvetiapiinem se během léčby vyskytlo méně epizod mánie než ve skupině s placebem.

V pokračovací léčbě byl zachován antidepresivní účinek u pacientů s kvetiapiinem (průměrná doba trvání léčby 30 týdnů). Kvetiapiin snižuje riziko recidivy změn nálady (manické a depresivní epizody) o 49 %. Na základě hodnocení průměrné změny v období od výchozího stavu do týdne 8 pokud jde o celkové skóre HAM-A, byl kvetiapiin účinnější než placebo v léčbě příznaků úzkosti spojené s bipolární depresí.

V jedné dlouhodobé studii (do 2 let léčby, průměrné trvání léčby kvetiapiinem 191 dnů) hodnotící prevenci recidivy u pacientů s manickou, depresivní nebo smíšenou poruchou nálady byl kvetiapiin u pacientů s bipolární poruchou typu I lepší než placebo v prodloužení doby do recidivy jakékoli epizody změny nálady (manická, smíšená nebo depresivní). Počet pacientů s epizodami změny nálady byl 91 (22,5 %) ve skupině s kvetiapiinem, 208 (51,5 %) ve skupině s placebem a 95 (26,1 %) ve skupině léčené lithiem. Při porovnání dlouhodobé léčby kvetiapiinem a změny léčby na lithium u pacientů, kteří reagovali na kvetiapiin, výsledky ukázaly, že přechod na lithium se nezdá být spojen s prodloužením doby do recidivy epizody změny nálady.

Dvě studie prevence relapsu hodnotily účinek kvetiapiinu v kombinaci se stabilizátory nálady a to u pacientů s mánií, depresí nebo se smíšenou poruchou. Kombinace s kvetiapiinem byla účinnější než podávání samotných stabilizátorů nálady ve smyslu prodloužení času mezi relapsy jakéhokoliv typu epizody (manické, depresivní, smíšené). Riziko opakované epizody bylo sníženo o 70 %. Kvetiapiin byl podáván dvakrát denně v celkové dávce 400 mg až 800 mg denně v kombinaci s lithiem nebo valproátem.

#### *Klinická bezpečnost*

V krátkodobých, placebem kontrolovaných klinických studiích u schizofrenie a bipolární mánie byl kumulovaný výskyt extrapyramidových symptomů podobný jako u placeba (schizofrenie: 7,8 % pro kvetiapiin a 8,0 % pro placebo; bipolární mánie: 11,2 % pro kvetiapiin a 11,4 % pro placebo). V krátkodobých, placebem kontrolovaných klinických studiích u bipolární deprese a depresivní poruchy byl pozorován vyšší výskyt extrapyramidových příznaků u pacientů léčených kvetiapiinem ve srovnání s pacienty léčenými placebem. V krátkodobých, placebem kontrolovaných studiích bipolární deprese byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 8,9 % u kvetiapiinu ve srovnání s 3,8 % u placeba. V krátkodobých, placebem kontrolovaných klinických studiích u depresivní poruchy byl kumulovaný výskyt extrapyramidových symptomů 5,4 % pro kvetiapiin s prodlouženým uvolňováním a 3,2 % ve skupině s placebem. V krátkodobé placebem kontrolované klinické studii u starších pacientů s depresivní poruchou, byl kumulovaný výskyt extrapyramidových symptomů 9,0 % pro kvetiapiin s prodlouženým uvolňováním a 2,3 % ve skupině s placebem. Jak u bipolární deprese, tak u depresivní poruchy nepřekročil výskyt jednotlivých nežádoucích účinků (např. akatizie, extrapyramidové poruchy, třes, dyskineze, dystonie, neklid, mimovolní svalové kontrakce, psychomotorická hyperaktivita a svalová ztuhlost) v žádné léčebné skupině 4 %. V dlouhodobých studiích schizofrenie a bipolární poruchy byl kumulovaný výskyt extrapyramidových příznaků během léčby podobný ve skupině s kvetiapiinem i s placebem.

V krátkodobých, placebem kontrolovaných klinických studiích s fixní dávkou (50 mg/den až 800 mg/den), (v rozmezí 3 - 8 týdnů), byl průměrný přírůstek tělesné hmotnosti u pacientů léčených kvetiapinem v rozmezí od 0,8 kg v případě dávky 50 mg denně do 1,4 kg v případě dávky 600 mg denně (s nižším přírůstkem pro dávku 800 mg denně) ve srovnání s 0,2 kg u pacientů pacienty s placebem. Procento pacientů užívajících kvetiapin s nárůstem tělesné hmotnosti  $\geq 7\%$  bylo v rozmezí od 5,3 % v případě denní dávky 50 mg do 15,5 % v případě denní dávky 400 mg (s nižším přírůstkem pro dávku 600 a 800 mg denně) ve srovnání s 3,7 % u pacientů užívajících placebo.

Dlouhodobé studie prevence relapsu měly otevřenou fázi (v trvání 4 až 36 týdnů), během níž byli pacienti léčení kvetiapinem. Následovalo randomizované období vysazení, během něhož byli pacienti randomizováni do skupiny s kvetiapinem nebo placebem. U pacientů, kteří byli randomizováni do skupiny s kvetiapinem byl průměrný přírůstek hmotnosti v průběhu otevřené fáze 2,56 kg a do 48. týdne randomizovaného období byl průměrný přírůstek hmotnosti 3,22 kg v porovnání se základními hodnotami na počátku otevřené fáze. U pacientů, kteří byli randomizováni do skupiny s placebem, byl průměrný přírůstek hmotnosti v průběhu otevřené fáze 2,39 kg a do 48. týdne randomizovaného období byl průměrný přírůstek hmotnosti 0,89 kg v porovnání se základními hodnotami na počátku otevřené fáze.

V placebem kontrolovaných studiích u starších pacientů s psychózou související s demencí nebyla incidence cerebrovaskulárních nežádoucích účinků na 100 paciento-roků vyšší u pacientů léčených kvetiapin než u pacientů léčených placebem.

Ve všech krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích monoterapie pacientů s výchozí hodnotou počtu neutrofilů  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  byl aspoň jednou naměřen počet neutrofilů  $< 1,5 \times 10^9/l$  u 1,9 % pacientů užívajících kvetiapin ve srovnání s 1,3 % pacientů užívajících placebo. Výskyt posunu na  $> 0,5$  až  $< 1,0 \times 10^9/l$  byl stejný (0,2 %) jak u pacientů léčených kvetiapinem tak u pacientů léčených placebem. Ve všech placebem kontrolovaných, otevřených klinických studiích s aktivním komparátorem u pacientů s výchozí hodnotou počtu neutrofilů  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  byl aspoň jednou naměřen počet neutrofilů  $< 0,5 \times 10^9/l$  u 0,21 % pacientů léčených kvetiapinem a u 0 % u pacientů léčených placebem a incidence počtu neutrofilů  $\geq 0,5$  až  $< 1,0 \times 10^9/l$  byla 0,75 % u pacientů léčených kvetiapinem a 0,11 % u pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích s fixními dávkami byla léčba kvetiapinem spojena s na dávce závislým poklesem hladin hormonů štítné žlázy. V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích byl výskyt potenciálně klinicky významných změn hladin hormonů štítné žlázy následující: celkový  $T_4$ : 3,4 % pro kvetiapin oproti 0,6 % pro placebo; volný  $T_4$ : 0,7 % pro kvetiapin oproti 0,1 % pro placebo; celkový  $T_3$ : 0,54 % pro kvetiapin oproti 0,0 % pro placebo a volný  $T_3$ : 0,2 % pro kvetiapin oproti 0,0 % pro placebo. Výskyt změn hladin TSH byl 3,2 % pro kvetiapin oproti 2,7 % pro placebo. V krátkodobých placebem kontrolovaných studiích s monoterapií byla incidence recipročních, potenciálně klinicky významných změn hladin  $T_3$  a TSH 0,0 % jak pro kvetiapin tak pro placebo. Incidence recipročních, potenciálně klinicky významných změn hladin  $T_4$  a TSH byla 0,1 % pro kvetiapin oproti 0,0 % pro placebo. Tyto změny hladin hormonů štítné žlázy nejsou obecně spojeny s klinicky symptomatickou hypotyreózou. Pokles celkového a volného  $T_4$  byl maximální během prvních šesti týdnů léčby kvetiapinem s tím, že nedošlo k dalšímu snížení v průběhu dlouhodobé léčby. Téměř ve všech případech vedlo zastavení léčby kvetiapinem k

reverznímu účinků na hladiny celkového a volného T<sub>4</sub>, bez ohledu na dobu trvání léčby. U osmi pacientů, kde byly měřeny hladiny TBG, nedošlo k jejich změně.

#### *Šedý zákal/zákal oční čočky*

V klinické studii hodnotící potenciál kvetiapinu (v dávce 200 - 800 mg/den) pro tvorbu šedého zákalu ve srovnání s risperidonem (2-8 mg) u pacientů se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou, nebylo procento pacientů se zvýšeným stupněm zákalu čočky vyšší u kvetiapinu (4 %), ve srovnání s risperidonem (10 %) u pacientů s léčbou trvajícím alespoň 21 měsíců.

#### *Pediatrická populace*

Účinnost a bezpečnost kvetiapinu 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 kvetiapin. Léčba kvetiapinem 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 kvetiapin v dávce 400 mg/den a -6,56 pro kvetiapin v dávce 600 mg/den. Podíl pacientů odpovídajících na léčbu (zlepšení YMRS  $\geq$  50 %) byl 64 % pro kvetiapin v dávce 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 kvetiapin v dávce 400 mg/den a -9,29 pro kvetiapin v dávce 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 relapsu v této věkové kategorii.

26týdenní otevřené fáze akutních studií (n = 380 pacientů) s kvetiapinem dávkovaným flexibilně v rozmezí 400-800 mg/den poskytly další bezpečnostní informace. U dětí a dospívajících byl hlášen vzestup krevního tlaku; zvýšená chuť k jídlu, extrapyramidové symptomy a zvýšení sérových hladin prolaktinu byly hlášeny s vyšší frekvencí u dětí a dospívajících než u dospělých (viz body 4.4 a 4.8).

#### *Extrapyramidové symptomy*

V krátkodobé placebem kontrolované studii monoterapie dospívajících (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. akatizie, třes, extrapyramidová porucha, hypokineze, neklid, psychomotorická hyperaktivita, svalová ztuhlost a dyskineze) nepřesáhl 4,1 % v žádné léčebné skupině. V krátkodobé placebem kontrolované klinické studii dětí a dospívajících (10-17 let) s bipolární mánií byl kumulovaný výskyt extrapyramidových symptomů 3,6 % pro kvetiapin a 1,1 % pro placebo. V dlouhodobé otevřené fázi studii schizofrenie a bipolární mánií byl kumulovaný výskyt EPS, které se vyskytly během léčby 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 studiích u pediatrických pacientů se schizofrenií byl výskyt příhod spojených se sebevraždou 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 máníí byl výskyt příhod spojených se sebevraždou 1,0 % (2/193) pro kvetiapin a 0 % pro placebo (1/90) u pacientů < 18 let.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### *Absorpce*

Kvetiapin se po perorálním podání dobře vstřebává a intenzivně se metabolizuje. Biologická dostupnost kvetiapinu není významně ovlivněna podáním spolu s jídlem.

### *Distribuce*

Kvetiapin se asi z 83 % váže na plazmatické bílkoviny.

### *Biotransformace*

Maximální molární koncentrace aktivního metabolitu norkvetiapinu v ustáleném stavu dosahují 35 % koncentrací kvetiapinu.

Klinické studie prokázaly, že kvetiapin je účinný, pokud je podáván dvakrát denně. Toto je dále podpořeno údaji ze studie využívající pozitronové emisní tomografie (PET), která zjistila, že obsazenost 5HT<sub>2</sub> a D<sub>2</sub> receptorů je udržována po dobu až 12 hodin po podání kvetiapinu. Bezpečnost a účinnost dávek vyšších než 800 mg/den nebyla hodnocena.

### *Metabolismus*

Kvetiapin se intenzivně metabolizuje v játrech, přičemž mateřské látky se v nezměněné formě po podání radioaktivně značeného kvetiapinu vyloučí v moči a stolici méně než 5 %. Přibližně 73 % radioaktivity je vyloučeno močí a 21 % stolicí.

Testy *in vitro* prokázaly, že CYP3A4 je hlavním enzymem, který se podílí na cytochromem P450 zprostředkovaném metabolismu kvetiapinu. Norkvetiapin je primárně tvořen a eliminován cestou CYP3A4.

Ve studii podávání opakovaných dávek zdravým dobrovolníkům k posouzení farmakokinetiky kvetiapinu před a v průběhu léčby ketokonazolem, vedlo současné podávání ketokonazolu ke zvýšení průměrné C<sub>max</sub> a AUC kvetiapinu o 235 % a 522 % s odpovídajícím snížením průměrné perorální clearance o 84 %. Průměrný poločas kvetiapinu se zvýšil z 2,6 na 6,8 hodin, ale průměrný t<sub>max</sub> zůstal nezměněn.

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 enzymy cytochromu P450. Ve specificky zaměřené interakční studii u psychotických pacientů však nebyla pozorována zvýšená aktivita cytochromu P450 po podání kvetiapinu.

#### *Eliminace*

Poločas eliminace kvetiapinu je asi 7 hodin a norkvetiapinu asi 12 hodin.

Průměrně je < 5 % molární frakce dávky vylučováno do moči jako volný kvetiapin a aktivní metabolit norkvetiapin.

#### *Linearita/nelinearita*

Kvetiapin a norkvetiapin mají ve schváleném dávkovacím rozmezí lineární farmakokinetiku.

#### *Zvláštní populace*

##### *Pohlaví*

Kinetika kvetiapinu se neliší u mužů a u žen.

##### *Starší pacienti*

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

##### *Porucha funkce ledvin*

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

##### *Porucha funkce jater*

Průměrná plazmatická clearance kvetiapinu se snižuje o asi 25 % u pacientů se známou poruchou funkce jater (stabilizovaná alkoholická cirhóza jater). Vzhledem k tomu, že se kvetiapin významně metabolizuje v játrech, lze očekávat zvýšení plazmatických hladin léčiva u lidí s poruchou funkce jater. U takových pacientů může být proto nutné snížit dávku (viz bod 4.2).

##### *Pediatrická populace*

###### *Děti a dospívající (ve věku 10 až 17 let)*

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

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Byla provedena řada testů na genotoxicitu *in vitro* a *in vivo* a nebyl nalezen žádný důkaz genotoxicity přípravku.

U laboratorních zvířat byly při klinicky relevantních dávkách nalezeny následující odchylky, které dosud nebyly potvrzeny v dlouhodobém klinickém výzkumu: u potkanů byla pozorována pigmentová depozita štítné žlázy, u opic rodu *Cynomolgus* byla zjištěna hypertrofie folikulárních buněk štítné žlázy, snížení hladin T<sub>3</sub>, snížení koncentrace hemoglobinu a počtu červených a bílých krvinek, u psů byla nalezena katarakta a zákal oční čočky (šedý zákal / zakalení čočky viz bod 5.1).

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 tablety

Monohydrát laktosy

Mikrokrystalická celulóza

Povidon 30

Magnesium-stearát

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého

#### Potah tablety:

Hypromelosa

Oxid titaničitý (E171)

Tableta 25 mg obsahuje navíc:

Makrogol 400

Červený oxid železitý (E172)

Tableta 100 mg obsahuje navíc:

Makrogol 6000

Žlutý oxid železitý (E172)

Mastek

Tableta 200 mg a 300 mg obsahuje navíc:

Makrogol 400

Polysorbát 80

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky skladování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVdC/Al blistr: 1, 3, 6, 6x1 (perforované jednodávkové blistry - pouze 25 mg), 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 60x1 (perforované jednodávkové blistry), 84, 90, 98, 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

HDPE láhve s PP víčkem: 60, 84, 90, 98, 100, 250, 500, 1000 potahovaných tablet v jedné lahvi.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci**

Žádné zvláštní požadavky.

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

Generics (UK) Ltd., Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1AG, Velká Británie

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Quetiapin Mylan 25 mg: 68/405/07-C

Quetiapin Mylan 100 mg: 68/406/07-C

Quetiapin Mylan 200 mg: 68/407/07-C

Quetiapin Mylan 300 mg: 68/563/09-C

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

**4.7.2007/5.3.2014**

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

**5.3.2014**