

Příloha III

**Souhrn údajů o přípravku,
Označení na obalu a příbalová informace**

Upozornění:

Tento Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou výsledkem procedury přezkoumání, ke které se vztahuje toto rozhodnutí Komise.

Tato informace o přípravku může být následně podle potřeby aktualizována zodpovědným úřadem členského státu v součinnosti s Referenční členským státem a v souladu s postupy uvedenými v kapitole IV článku III Směrnice 2001/83/ES.

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

NÁZEV PŘÍPRAVKU

Seroquel 25 mg potahované tablety
Seroquel 100 mg potahované tablety
Seroquel 150 mg potahované tablety
Seroquel 200 mg potahované tablety
Seroquel 300 mg potahované tablety
Seroquel 3denní starter pack (kombinované balení)
Seroquel 4denní starter pack

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Seroquel 25 mg obsahuje quetiapinum 25 mg (jako quetiapini fumaras)
Pomocná látka: 18 mg laktosy (bezvodé) v jedné tabletě

Seroquel 100 mg obsahuje quetiapinum 100 mg (jako quetiapini fumaras)
Pomocná látka: 20 mg laktosy (bezvodé) v jedné tabletě

Seroquel 150 mg obsahuje quetiapinum 150 mg (jako quetiapini fumaras)
Pomocná látka: 29 mg laktosy (bezvodé) v jedné tabletě

Seroquel 200 mg obsahuje quetiapinum 200 mg (jako quetiapini fumaras)
Pomocná látka: 39 mg laktosy (bezvodé) v jedné tabletě

Seroquel 300 mg obsahuje quetiapinum 300 mg (jako quetiapini fumaras)
Pomocná látka: 59 mg laktosy (bezvodé) v jedné tabletě

Seroquel 3denní starter pack (kombinované balení) obsahuje 6 tablet Seroquel 25 mg a 2 tablety Seroquel 100 mg

Seroquel 4denní starter pack obsahuje 6 tablet Seroquel 25 mg, 3 tablety Seroquel 100 mg a 1 tabletu Seroquel 200 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Seroquel 25 mg tablety jsou kulaté bikonvexní broskvové barvy s vyraženým SEROQUEL 25 na jedné straně

Seroquel 100 mg tablety jsou kulaté bikonvexní žluté barvy s vyraženým SEROQUEL 100 na jedné straně

Seroquel 150 mg tablety jsou kulaté bikonvexní světle žluté barvy s vyraženým SEROQUEL 150 na jedné straně

Seroquel 200 mg tablety jsou kulaté bikonvexní bílé barvy s vyraženým SEROQUEL 200 na jedné straně

Seroquel 300 mg tablety jsou podlouhlé bílé barvy s vyraženým SEROQUEL na jedné straně a 300 na druhé straně

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Seroquel je indikován:

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Pro každou indikaci existuje jiné dávkování. Je tedy třeba zajistit, aby pacient obdržel jasnou informaci o vhodném dávkování pro svou indikaci.

Seroquel se podává s jídlem nebo mimo jídlo.

Dospělí:

K léčbě schizofrenie

K léčbě schizofrenie se Seroquel podává dvakrát denně. Celková denní dávka pro první čtyři dny léčby je 50 mg (1.den), 100 mg (2.den), 200 mg (3.den) a 300 mg (4.den). Od čtvrtého dne by měla být dávka titrována, až je dosaženo obvyklé účinné dávky v rozmezí 300-450 mg/den. Dávku je možno u jednotlivých pacientů upravit podle klinické odpovědi a snášenlivosti v rozmezí 150-750 mg/den.

K léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod bipolární poruchy

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

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

K léčbě těžkých depresivních epizod u bipolární poruchy

Seroquel se podává jednou denně na noc. Celková denní dávka pro první čtyři dny léčby je 50 mg (1. den), 100 mg (2. den), 200 mg (3. den), 300 mg (4. den). Doporučená denní dávka je 300 mg. V klinických studiích nebyl prokázán dodatečný prospěch z léčby ve skupině 600 mg ve srovnání se skupinou 300 mg (viz bod 5.1). Jednotliví pacienti mohou mít prospěch z dávky 600 mg. Dávky vyšší než 300 mg by měly být zahajovány lékařem, který má zkušenosti s léčbou bipolární poruchy. V případě pochybností o snášenlivosti u jednotlivých pacientů bylo v klinických studiích prokázáno, že lze uvažovat o snížení dávky až na minimální dávku 200 mg.

Prevence rekurence u bipolární poruchy

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

Starší pacienti:

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

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

Pediatrická populace

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba dávku upravovat.

Pacienti s poruchou funkce jater:

Kvetiapin se intenzivně metabolizuje v játrech. Proto je třeba používat Seroquel opatrně u pacientů s poruchou funkce jater, zejména při úvodní titraci dávky. Pacienti se známou poruchou funkce jater by měli začínat na dávce 25 mg/den. Dávku je třeba v závislosti na klinické odpovědi a individuální snášenlivosti pacienta zvyšovat o 25-50 mg/den, až je dosaženo účinné dávky.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Současné podávání inhibitorů cytochromu P4503A4, jako jsou inhibitory HIV-proteáz, azolová antimykotika, erythromycin, klarithromycin a nefazodon, je kontraindikováno. (viz též bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Pediatrická populace

Nedoporučuje se podávat Seroquel dětem a dospívajícím do 18 let, neboť chybí údaje podporující použití v této věkové skupině. Klinické studie s kvetiapiem prokázaly, že vedle známého bezpečnostního profilu přípravku, identifikovaného u dospělých (viz bod 4.8), existují některé nežádoucí účinky, které se vyskytují s vyšší frekvencí u dětí a dospívajících než u dospělých (zvýšená chuť k jídlu, zvýšené sérové koncentrace prolaktinu, zvracení, rinitida a synkopa), nebo mohou mít různé důsledky pro děti a dospívající (extrapyramidové symptomy a iritabilita) a jeden nežádoucí účinek, který nebyl dříve identifikován u dospělých (zvýšený krevní tlak). U dětí a dospívajících byly též pozorovány změny funkce štítné žlázy.

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

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

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení:

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

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

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

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo sebevražedných pokusů a musí být během léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných na dospělých trpících psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy.

Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s těžkou depresivní epizodou v rámci bipolární poruchy léčených kvetiapinem bylo u mladých dospělých pacientů (mladších než 25 let) pozorováno zvýšené riziko příhod spojených se sebevraždou ve srovnání s placebem (3,0 % vs 0 %).

Metabolické riziko

Vzhledem k pozorovaným rizikům zhoršování metabolického profilu zahrnujících změny tělesné hmotnosti, glykémii (viz hyperglykémie) a lipidy pozorované v klinických studiích, je třeba vyšetřit metabolické parametry na počátku léčby a změny těchto parametrů pravidelně kontrolovat v průběhu léčby. Zhoršení těchto parametrů by mělo být adekvátně klinicky řešeno (viz též bod 4.8).

Extrapyramidové symptomy (EPS):

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

Podávání kvetiapinu je spojeno s vývojem akathisie, která je charakterizována subjektivně nepříjemným nebo úzkostným neklidem a potřebou stále se pohybovat, což postiženému znemožňuje sedět nebo stát v klidu. Nejčastěji se tento syndrom objevuje v několika prvních týdnech léčby. Zvyšování dávky u pacientů s tímto syndromem může být škodlivé.

Tardivní dyskineze:

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

Somnolence a závrat':

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

Ortostatická hypotenze:

Léčba kvetiapiinem je spojena s ortostatickou hypotenzí a souvisejícími závratěmi (viz bod 4.8). Podobně jako somnolence se tyto příznaky objevují při úvodní titraci dávky. Mohou zvýšit frekvenci náhodného poranění (pádu), zvláště u starších lidí. Proto má být pacientům doporučeno, aby byli zvýšeně opatrní, dokud se neseznámí s možnými účinky léčby.

Zvýšené opatrnosti je třeba při podávání kvetiapiinu pacientům s kardiovaskulárními a cerebrovaskulárními chorobami, nebo jinými stavy spojenými s rizikem rozvoje hypotenze. Pokud se objeví ortostatická hypotenze, je třeba snížit dávku nebo titrovat dávku pomaleji, zvláště u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním.

Epileptické paroxysmy:

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

Neuroleptický maligní syndrom:

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

Těžká neutropenie a agranulocytóza:

V klinických studiích s kvetiapiinem byl hlášen výskyt těžké neutropenie (počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$). Většina případů těžké neutropenie se objevila v průběhu několika prvních měsíců léčby kvetiapiinem. Souvislost s dávkou nebyla potvrzena. V průběhu poregistračního období byly některé případy fatální. Možnými rizikovými faktory pro vznik neutropenie jsou: již existující nízký počet bílých krvinek a poléková neutropenie v anamnéze. V některých případech se však objevila i u pacientů bez existujících rizikových faktorů. Léčbu kvetiapiinem je třeba přerušit u pacientů s počtem neutrofilů $< 1,0 \times 10^9/l$. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky infekce a pravidelně kontrolovat počet neutrofilů (dokud nepřesáhnou hodnotu $1,5 \times 10^9/l$) (viz bod 5.1).

Na neutropenii je třeba myslet u pacientů, kteří mají infekci nebo horečku, zvláště při absenci jiných predisponujících faktorů, a měla by být léčena podle klinických projevů.

Pacienti mají být poučeni, aby kdykoliv v průběhu léčby přípravkem Seroquel ihned hlásili známky/příznaky typické pro agranulocytózu nebo infekci (např. horečka, slabost, letargie nebo bolest v krku). U těchto pacientů je třeba ihned stanovit počet bílých krvinek a určit absolutní počet neutrofilů, zvláště pokud neexistují jiné predisponující okolnosti.

Interakce

Viz též bod 4.5.

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

Tělesná hmotnost

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

Hyperglykémie

Během léčby kvetiapiinem byla vzácně hlášena hyperglykémie a/nebo exacerbace diabetu občas doprovázené ketoacidózou nebo kómatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.8).

V některých případech byl hlášen předcházející nárůst tělesné hmotnosti, což může být predisponující faktor. Doporučuje se vhodné klinické monitorování v souladu s používanými postupy antipsychotické léčby. U pacientů léčených antipsychotiky, včetně kvetiapiinu, je třeba sledovat projevy a příznaky hyperglykémie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabost). Pacienty s diabetes mellitus nebo rizikovými faktory pro diabetes mellitus je třeba pravidelně kontrolovat s ohledem na zhoršení kontroly glykémie. Je třeba pravidelně kontrolovat tělesnou hmotnost.

Lipidy

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

Prodloužení intervalu QT

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

Kardiomyopatie a myokarditida

V klinických studiích a v průběhu poregistračního sledování byly hlášeny případy kardiomyopatie a myokarditidy, ovšem kauzální vztah s kvetiapiinem nebyl prokázán. Léčbu kvetiapiinem u pacientů s podezřením na kardiomyopatii nebo myokarditidu je třeba přehodnotit.

Vysazení léčby

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

Psychóza u starších pacientů s demencí

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

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

Metaanalýzou u atypických antipsychotik bylo zjištěno, že starší pacienti s demencí mají zvýšené riziko úmrtí ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Ve dvou 10týdenních placebem kontrolovaných klinických studiích s kvetiapiinem a se stejnou populací pacientů (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.

Dysfagie

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

Zácpa a intestinální obstrukce

Zácpa je rizikovým faktorem pro intestinální obstrukci. U kvetiapinu byla hlášena zácpa a intestinální obstrukce (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Hlášení zahrnují i fatální případy u pacientů, kteří mají vyšší riziko intestinální obstrukce, včetně pacientů, kteří užívají více léčivých přípravků, které snižují motilitu střeva a/nebo nehlásili příznaky zácpy. Pacienti s intestinální obstrukcí/ileem musí být pečlivě sledováni a urgentně léčeni.

Žilní tromboembolismus (VTE)

V souvislosti s užíváním antipsychotik se vyskytly případy žilního tromboembolismu (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.

Pankreatitida

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

Další informace

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

Laktosa

Seroquel tablety obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s tolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

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

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

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

Farmakokinetika kvetiapinu se nemění při současném podávání cimetidinu.

Farmakokinetika lithia se nemění při současném podávání kvetiapinu.

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

Při současném podávání natrium-valproátu a kvetiapinu nedochází ke klinicky významné změně farmakokinetiky obou léčiv. Retrospektivní studie u dětí a dospívajících, kterým byl podáván valproát, kvetiapin nebo obě léčiva, odhalila, že se zvýšil výskyt leukopenie a neutropenie ve skupině s kombinací léčby ve srovnání s léčbou v monoterapii.

Interakční studie s běžně používanými kardiovaskulárními léčivy nebyly provedeny.

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

První trimestr

Středně velké množství publikovaných údajů o použití v průběhu těhotenství (tj. 300-1000 výsledků těhotenství), zahrnující jednotlivá hlášení a některé observační studie neprokázalo zvýšené riziko malformací v důsledku léčby. Ovšem na podkladě všech dostupných údajů nelze učinit konečné závěry. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Z tohoto důvodu lze kvetiapin použít v průběhu těhotenství pouze pokud prospěch převažuje nad potenciálními riziky.

Třetí trimestr

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

Kojení

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

Plodnost

Vliv kvetiapinu na plodnost u člověka nebyl hodnocen. U laboratorních potkanů byly zaznamenány vyšší hladiny prolaktinu, ačkoliv tato pozorování nejsou přímo převoditelná na situaci u lidí (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem ke svému primárnímu účinku na centrální nervový systém může kvetiapin ovlivňovat činnosti vyžadující zvýšenou pozornost. Pacientům je třeba proto doporučit, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, dokud nebude známa jejich individuální vnímavost.

4.8 Nežádoucí účinky

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

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

Tabulka 1 Nežádoucí účinky ve spojení s léčbou kvetiapinem

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

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Snížený hemoglobin ²²	Leukopenie ^{1, 28} , snížený počet neutrofilů, zvýšení eosinofilů ²⁸	Trombocytopenie, anémie, snížení počtu krevních destiček ¹³	Agranulocytóza ^{2 6}		Neutropenie ¹
<i>Poruchy imunitního systému</i>			Hypersensitivita (včetně alergických kožních reakcí)		Anafylaktická reakce ⁵	
<i>Endokrinní poruchy</i>		Hyperprolaktinémie ¹⁵ , snížení celkového T ₄ ²⁴ , snížený volný T ₄ ²⁴ , snížení celkového T ₃ ²⁴ , zvýšení TSH ²⁴	Snížení volného T ₃ ²⁴ , Hypothyreoidismus ²¹		Nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu	

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Vzestup sérových triglyceridů ^{10,30} Vzestup celkového cholesterolu (zvláště LDL cholesterolu) ^{11,30} Snížení HDL cholesterolu ^{17,30} , Zvýšení tělesné hmotnosti ^{8,30}	Zvýšená chuť k jídlu, Zvýšená hladina glukosy až na úroveň hyperglykemic kých hladin ^{6,30}	Hyponatremie ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1,5}	Metabolický syndrom ²⁹	Exacerbace již existujícího diabetu	
<i>Psychiatrické poruchy</i>		Abnormální sny a noční můry, sebevražedné idealizace a sebevražedné chování ²⁰		Somnambulismu s a podobné reakce jako je mluvení ze spaní a noční jedlctví		
<i>Poruchy nervového systému</i>	Závratě ^{4,16} , somnia ^{2,16} , bolest hlavy, extrapyramido vé symptomy ^{1,21}	Dysartrie	Záchvaty křečí ¹ , syndrom neklidných nohou, tardivní dyskineze ^{1,56} , synkopa ^{4,16}			
<i>Srdeční poruchy</i>		Tachykardie ⁴ , palpitace ²³	Prodloužení intervalu QT ^{1,12,18} bradykardie ³²			
<i>Poruchy oka</i>		Rozmazané vidění				
<i>Cévné poruchy</i>		Ortostatická hypotenze ^{4,16}		Žilní tromboembolism us ¹		
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		Dušnost ²³	Rinitida			
<i>Gastrointestin ální poruchy</i>	Sucho v ústech	Zácpa, dyspepsie, zvracení ²⁵	Dysfagie ⁷	Pankreatitida ¹ , intestinální obstrukce/ileus		

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		Zvýšení sérové alaninaminotransferázy (ALT) ³ , zvýšení gama-glutamyltransferázy ³	Zvýšení sérové aspartátaminotransferázy (AST) ³	Žloutenka ⁵ , hepatitida		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>					Angioedém ⁵ , Stevens-Johnson syndrom ⁵	Toxická epidermální nekrolýza, multiformní erytém
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>					Rhabdomyolýza	
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>			Retence moči			
<i>Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím</i>						Syndrom z vysazení u novorozenců ³¹
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>			Sexuální dysfunkce	Priapismus, galaktorea, zvětšení prsů, poruchy menstruace		
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Symptomy z vysazení/přerušování léčby ^{1,9}	Mírná astenie, periferní edémy, podrážděnost, pyrexie		Neuroleptický maligní syndrom ¹ , hypotermie		
<i>Vyšetření</i>				Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi ¹⁴		

¹ Viz bod 4.4.

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

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

4 Kvetiapin může, stejně jako další antipsychotika vyvolávající blokádu alfa-1 adrenergických
receptorů, vyvolat ortostatickou hypotenzi se závratěmi a tachykardií, a u některých pacientů se
5 synkopou, zejména při úvodní titraci dávky (viz bod 4.4).

6 Výpočet frekvence uvedených nežádoucích účinků byl prováděn pouze z poregistračního
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 Zvýšení tělesné hmotnosti o $\geq 7\%$ ve srovnání s výchozí tělesnou hmotností. Vyskytuje se
zejména v prvních týdnech léčby u dospělých.

10 Následující příznaky z vysazení léku byly nejčastěji pozorovány v krátkodobých placebem
kontrolovaných studiích v monoterapii, které hodnotily příznaky z vysazení: nespavost, nauzea,
bolest hlavy, průjem, zvracení, závratě a podrážděnost. Incidence těchto nežádoucích účinků
významně poklesla po 1 týdnu 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. Velmi často bylo pozorováno
zvýšení LDL cholesterolu na ≥ 30 mg/100ml ($\geq 0,769$ mmol/l). Průměrná změna u pacientů,
u kterých nastalo toto zvýšení, byla 41,7 mg/100 ml ($\geq 1,07$ mmol/l).

13 Viz text níže.

14 Trombocyty $\leq 100 \times 10^9/l$ naměřené alespoň jednou.

15 Na základě hlášení nežádoucích příhod z klinických studií nebyl zjištěn vztah mezi zvýšenými
hladinami sérové kreatinfosfokinázy a neuroleptickým maligním syndromem.

16 Hladiny prolaktinu (pacienti > 18 let): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) u mužů; > 30 $\mu\text{g/l}$
($> 1304,34$ pmol/l) u žen, naměřené kdykoliv.

17 Může vést k pádům.

18 HDL cholesterol: < 40 mg/100 ml (1,025 mmol/l) u mužů; < 50 mg/100 ml (1,282 mmol/l) u žen
naměřené kdykoliv.

19 Výskyt pacientů, u kterých nastal posun intervalu QTc z < 450 ms na ≥ 450 ms s prodloužením
 ≥ 30 ms. V placebem kontrolovaných klinických studiích s kvetiapinem je průměrná změna a
výskyt pacientů s posunem na klinicky významnou úroveň podobná u kvetiapinu a placeba.

20 Posun z > 132 mmol/l na ≤ 132 mmol/l naměřený alespoň jednou.

21 Případy sebevražedných idealizací a sebevražedného chování byly hlášeny v průběhu léčby
kvetiapinem nebo krátce po přerušení léčby (viz body 4.4 a 5.1).

22 Viz bod 5.1.

23 Snížená hladina hemoglobinu < 13 g/100 ml (8,07 mmol/l) u mužů, < 12 g/100 ml
(7,45 mmol/l) u žen alespoň při jednom vyšetření bylo nalezeno u 11 % pacientů užívajících
kvetiapin ve všech klinických studiích včetně otevřené fáze. U těchto pacientů byla průměrná
maximální hodnota snížení hemoglobinu naměřená kdykoliv -1,50 g/100 ml.

24 Tato hlášení se často vyskytovala v souvislosti s hlášením tachykardie, závratě, ortostatické
hypotenze a/nebo probíhajícího srdečního/respiračního onemocnění.

25 Na podkladě posunu od normálních hodnot na počátku studie až k potenciálně klinicky
závažným hodnotám kdykoliv ve všech studiích. Posun u celkového T_4 , volného T_4 , celkového
 T_3 a volného T_3 je definován jako $< 0,8$ krát dolní mez normálních hodnot (pmol/l) a posun
u TSH > 5 MJ/l naměřené kdykoliv.

26 Na podkladě zvýšené frekvence zvracení u starších pacientů (≥ 65 let).

27 Posun neutrofilů z počáteční hodnoty $\geq 1,5 \times 10^9/l$ na $< 0,5 \times 10^9/L$ naměřené kdykoliv v průběhu
léčby u pacientů s těžkou neutropenií ($< 0,5 \times 10^9/l$) a infekcí v průběhu všech klinických studií
s kvetiapinem (viz bod 4.4).

Na základě posunu z normálních hodnot na hodnoty potenciálně klinicky závažné naměřené
kdykoliv po období stabilizace ve všech klinických studiích. Posun u eosinofilů je definován
jako $> 1 \times 10^9$ buněk/l naměřený kdykoliv.

- 28 Na základě posunu z normálních hodnot na potenciálně klinicky závažné hodnoty naměřené
kdykoliv v období po stabilizaci v průběhu všech klinických studií. Posun hodnot leukocytů je
definován jako $< 3 \times 10^9$ buněk/l naměřený kdykoliv.
- 29 Na základě hlášení nežádoucí příhody metabolický syndrom ze všech klinických studií
s kvetiapinem.
- 30 V klinických studiích bylo u některých pacientů pozorováno zhoršení více než jednoho
metabolického parametru tělesná hmotnost, glukosa v krvi a lipidy (viz bod 4.4).
- 31 Viz bod 4.6.
- 32 Může se objevit na počátku léčby a může být doprovázena hypotenzí a/nebo synkopou.
Frekvence je odvozena od hlášení bradykardie a příbuzných příhod ve všech klinických studiích
s kvetiapinem.

Při podávání neuroleptik byly hlášeny případy prodloužení intervalu QT, komorových arytmí, náhlého nevysvětlitelného úmrtí, srdeční zástavy a torsades de pointes a jsou považovány za skupinový efekt.

Pediatrická populace

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

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

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 ($< 1/10\,000$).

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté
Endokrinní poruchy	Zvýšení hladin prolaktinu ¹	
Poruchy metabolismu a výživy	Zvýšená chuť k jídlu	
Poruchy nervového systému	Extrapiramidové symptomy ^{3, 4}	Synkopa
Cévní poruchy	Zvýšený krevní tlak ²	
Respirační hrudní a mediastinální poruchy		Rinitida
Gastrointestinální poruchy	Zvracení	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Podrážděnost ³

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

Hlášení nežádoucích účinků

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

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

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

Léčba předávkování

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

Podle literárních zdrojů mohou být agitovaní pacienti v deliriu a s jasným cholinergním syndromem léčeni fyzostigminem, 1-2 mg (za kontinuálního monitorování EKG). Nejde o standardně doporučenou léčbu vzhledem k potenciálně negativnímu vlivu fyzostigminu na vedení převodního systému srdce. Fyzostigmin lze použít, pokud nejsou přítomny odchylky EKG. Fyzostigmin nelze použít v případě arytmií, jakékoliv srdeční blokády nebo rozšíření komplexu QRS.

Vzhledem k tomu, že nebyla zkoumána prevence absorpce při předávkování, lze při značném předávkování indikovat výplach žaludku, pokud možno do jedné hodiny po předávkování a lze uvažovat o podání aktivního uhlí.

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antipsychotika

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 antagonistují serotoninové (5HT₂) a dopaminové D₁ a D₂ receptory. Na podkladě interakce s těmito receptory v mozku jsou vysvětlovány klinické antipsychotické vlastnosti přípravku Seroquel. Slabé extrapyramidové nežádoucí účinky (EPS) ve srovnání s typickými antipsychotiky jsou připisovány kombinaci receptorového antagonismu s vyšší selektivitou pro 5HT₂ oproti D₂. Kvetiapin a norkvetiapin nemají významnou afinitu k benzodiazepinovým receptorům, ale mají vysokou afinitu k histaminovým a adrenergním alfa-1 receptorům, střední afinitu k adrenergním alfa-2 receptorům a

střední až vysokou afinitu k několika muskarinovým receptorům. Inhibice NET (norepinephrine transporter - NET) norkvetiapihem a částečný agonismus na 5HT_{1A} receptoru může přispívat k terapeutické účinnosti přípravku Seroquel jako antidepresiva.

Farmakodynamické účinky:

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

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

Klinická účinnost:

Schizofrenie

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

Bipolární porucha

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

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

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

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

Nebyl pozorován rozdíl ve velikosti účinkupřípravku Seroquel s okamžitým uvolňováním v dávce 600 mg/den oproti dávce 300 mg/den.

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

Ve dvou klinických studiích zaměřených na prevenci rekurence byl hodnocen Seroquel v kombinaci se stabilizátory nálady u pacientů s manickou, depresivní nebo smíšenou epizodou. Kombinace s přípravkem Seroquel byla superiorní k monoterapii stabilizátory nálady v prodloužení času do rekurence jakékoli příhody nálady (manické, smíšené nebo depresivní). Seroquel byl podáván dvakrát denně v dávce 400 mg až 800 mg za den v kombinaci s lithiem nebo valproátem.

V 6týdenní randomizované studii lithia a přípravku SEROQUEL XR v porovnání s placebem a přípravkem SEROQUEL XR u dospělých pacientů s akutní mánii byl rozdíl střední hodnoty zlepšení YMRS mezi skupinou s přidaným lithiem a skupinou s přidaným placebem 2,8 bodu a rozdíl v % respondérů (odpověď definována jako 50% zlepšení v porovnání s výchozími hodnotami YMRS) činil 11 % (79 % ve skupině s přidaným lithiem vs 68 % ve skupině s přidaným placebem).

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

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

Klinická bezpečnost

V krátkodobých placebem kontrolovaných studiích u schizofrenie a bipolární mánie byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů podobný jako u placeba (schizofrenie: 7,8 % pro kvetiapin a 8,0 % pro placebo; bipolární mánie: 11,2 % pro kvetiapin a 11,4 % pro placebo). Vyšší frekvence extrapyramidových symptomů byla pozorována u pacientů léčených kvetiapinem ve srovnání s těmi, kterým bylo podáváno placebo v krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u MDD (depresivní porucha, klinická/unipolární deprese) a bipolární deprese. V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u bipolární deprese byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 8,9 % pro kvetiapin ve srovnání s 3,8 % pro placebo. V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u depresivní poruchy v monoterapii byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 5,4 % pro Seroquel XR a 3,2 % pro placebo. V krátkodobé placebem kontrolované klinické studii v monoterapii u starších pacientů s depresivní poruchou byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 9,0 % pro Seroquel XR a 2,3 % pro placebo. Jak u bipolární deprese, tak u MDD nepřekročil výskyt jednotlivých nežádoucích příhod (např. akathisie, extrapyramidová porucha, třes, dyskinéze, dystonie, neklid, mimovolní svalové kontrakce, psychomotorická hyperaktivita a svalová ztuhlost) 4 % v kterékoliv léčebné skupině.

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

dávky 50 mg až 15,5 % u denní dávky 400 mg (s nižším přírůstkem pro 600 mg a 800 mg denní dávky) ve srovnání s 3,7 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

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

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

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

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

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

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

Katarakta/zákal oční čočky

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

Pediatrická populace

Klinická účinnost

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

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

Ve studii se schizofrenií byl rozdíl průměrné změny zjištěný metodou nejmenších čtverců od bazální hodnoty v celkovém skóre PANSS (aktivní léčba minus placebo) -8,16 pro Seroquel 400 mg/den a -9,29 pro Seroquel 800 mg/den. Ani režim s nízkou dávkou (400 mg/den), ani vysokou dávkou kvetiapinu nebyl superiorní placebo s ohledem na podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi definované jako pokles o ≥ 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.

Ve třetí krátkodobé placebem kontrolované klinické studii nebyl u dětí a dospívajících (10-17 let) s bipolární depresí prokázán účinek přípravku Seroquel XR v monoterapii.

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

Klinická bezpečnost

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

Dlouhodobá bezpečnost

26týdenní otevřené fáze akutních studií (n = 380 pacientů) s přípravkem Seroquel dávkovaným flexibilně v rozmezí 400-800 mg/den poskytly další bezpečnostní informace. U dětí a dospívajících byl hlášen vzestup krevního tlaku; zvýšená chuť k jídlu, extrapyramidové symptomy a zvýšení sérových hladin prolaktinu bylo hlášeno s vyšší frekvencí u dětí a dospívajících, než u dospělých (viz body 4.4 a 4.8). Po korekci na normální růst v průběhu delší doby, byl vzestup alespoň 0,5 standardní odchylky od bazální hodnoty "Body Mass Index" (BMI) pokládán za klinicky významnou změnu; 18,3 % pacientů léčených kvetiapinem po dobu alespoň 26 týdnů splnilo toto kritérium.

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

kvetiapinu. Farmakokinetika kvetiapinu a norkvetiapinu je lineární v celém schváleném dávkovém intervalu.

Distribuce

Kvetiapin se z asi 83 % váže na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

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

Přibližně 73 % radioaktivity je vyloučeno do moči a 21 % do stolice.

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

Eliminace

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

Zvláštní populace

Pohlaví

Farmakokinetika kvetiapinu je stejná u mužů i u žen.

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Farmakokinetické údaje byly získány 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_{max} byla u dětí při horní hranici rozmezí pozorovaného u dospělých. AUC a C_{max} aktivního metabolitu, norkvetiapinu, byly vyšší asi o 62 % resp. o 49 % u dětí (10-12 let) a o 28 % resp. 14 % u dospívajících (13-17 let) ve srovnání s dospělými.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

U laboratorních potkanů byla zjištěna pigmentová depozita ve štítné žláze, u opic rodu Cynomolgus byla pozorována hypertrofie folikulárních buněk štítné žlázy, snížení koncentrace T3 v plazmě, snížená koncentrace hemoglobinu a snížení počtu bílých a červených krvinek. U psů byla pozorována změna opacity oční čočky a katarakta (katarakta /opacita oční čočky viz bod 5.1).

Ve studii na embryofetální toxicitu u králíků byl zvýšen výskyt karpální/tarzální flexury u plodů. Tento účinek se objevil v přítomnosti zjevných účinků na samici, jako je snížený přírůstek tělesné hmotnosti. Tyto účinky byly pozorovatelné při hodnotách expozice samice podobné nebo mírně vyšší než je expozice dosahovaná u lidí při maximální terapeutické dávce. Relevance těchto nálezů pro člověka není známa.

Ve studii fertility u laboratorních potkanů byla pozorována hraničně snížená samčí fertilita a falešná březost, prodloužené období diestru, prodloužený nekoitální interval a snížená frekvence březosti. Tyto účinky jsou dávány do souvislosti se zvýšenými hladinami prolaktinu a nejsou přímo relevantní situaci u lidí, neboť existují mezidruhové rozdíly v hormonální kontrole reprodukce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

povidon

dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého

mikrokrytalická celulóza

sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

monohydrát laktózy

magnesium-stearát

Potahová vrstva:

hypromelosa 2910

makrogol 400

oxid titaničitý (E171)

žlutý oxid železitý (E172) (tablety 25 mg, 100 mg a 150 mg)

červený oxid železitý (E172) (tablety 25 mg)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC blistry

Velikosti balení

Blistry:

Síla tablety	Obsah krabičky	Blistry
25 mg tablety	6 tablet	1 blister po 6 tabletách
	20 tablet	2 blistry po 10 tabletách
	30 tablet	3 blistry po 10 tabletách
	50 tablet	10 blistrů po 5 tabletách
	50 tablet	5 blistrů po 10 tabletách
	60 tablet	6 blistrů po 10 tabletách
		12 blistrů po 5 tabletách
	100 tablet	10 blistrů po 10 tabletách
	10 tablet	1 blister po 10 tabletách
100 mg, 150 mg, 200 mg a 300 mg tablety	20 tablet	2 blistry po 10 tabletách
	30 tablet	3 blistry po 10 tabletách
	50 tablet	10 blistrů po 5 tabletách
	50 tablet	5 blistrů po 10 tabletách
	60 tablet	6 blistrů po 10 tabletách
	90 tablet	9 blistrů po 10 tabletách
	100 tablet	10 blistrů po 10 tabletách
	120 tablet	12 blistrů po 10 tabletách (pouze 150 mg a 300 mg tablety)
	180 tablet	18 blistrů po 10 tabletách (pouze 150 mg a 300 mg tablety)
	240 tablet	24 blistrů po 10 tabletách (pouze 150 mg a 300 mg tablety)
3denní starterpack (kombinované balení)	8 tablet	1 blister obsahující 6 x 25 mg a 2 x 100 mg tablety
4denní starterpack	10 tablet	1 blister obsahující 6 x 25mg, 3 x 100mg a 1 x 200mg tablety

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

27.4.1998

12.10.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Seroquel 25 mg potahované tablety
quetiapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje quetiapinum 25 mg (jako quetiapini fumaras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy. Další viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

6 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplní se na národní úrovni]

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Seroquel 25 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

FÓLIE BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Seroquel 25 mg potahované tablety
quetiapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

AstraZeneca

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Seroquel 100 mg (nebo 150 mg, nebo 200 mg, nebo 300 mg) potahované tablety
quetiapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje quetiapinum 100 mg (nebo 150 mg, nebo 200 mg, nebo 300 mg) (jako quetiapini fumaras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy. Další viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
50 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet
120 potahovaných tablet (pouze 150 mg a 300 mg)
180 potahovaných tablet (pouze 150 mg a 300 mg)
240 potahovaných tablet (pouze 150 mg a 300 mg)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplní se na národní úrovni]

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Seroquel 100 mg (nebo 150 mg, nebo 200 mg, nebo 300 mg)

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

FÓLIE BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Seroquel 100 mg (nebo 150 mg, nebo 200 mg, nebo 300 mg) potahované tablety
quetiapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

AstraZeneca

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA 3denní starter pack****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Seroquel 25 mg a 100 mg potahované tablety
quetiapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje quetiapinum 25 mg (jako quetiapini fumaras).
Jedna tableta obsahuje quetiapinum 100 mg (jako quetiapini fumaras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy. Další viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

8 potahovaných tablet

Kombinované balení

Toto balení obsahuje:
6 x 25 mg potahovaných tablet
2 x 100 mg potahované tablety

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplní se na národní úrovni]

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Seroquel 25 mg a 100 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

FÓLIE BLISTRU 3denní starter pack
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Seroquel 25 mg a 100 mg tablety
quetiapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

AstraZeneca

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

1.den
2.den
3. den
ráno
večer
25 mg
2 x 25 mg
100 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA 4denní starter pack

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Seroquel 25 mg, 100 mg a 200 mg potahované tablety
quetiapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje quetiapinum 25 mg (jako quetiapini fumaras).
Jedna tableta obsahuje quetiapinum 100 mg (jako quetiapini fumaras).
Jedna tableta obsahuje quetiapinum 200 mg (jako quetiapini fumaras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy. Další viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 potahovaných tablet

Kombinované balení

Toto balení obsahuje:
6 x 25 mg potahovaných tablet
2 x 100 mg potahované tablety
1 x 200 mg potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplní se na národní úrovni]

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Seroquel 25 mg, 100 mg a 200 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**FÓLIE BLISTRU 4denní starter pack****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Seroquel 25 mg, 100 mg a 200 mg tablety
quetiapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

1.den
2.den
3. den
4. den
ráno
večer
25 mg
2 x 25 mg
100 mg
200 mg

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele
Seroquel 25 mg, 100 mg, 150 mg, 300 mg potahované tablety
Seroquel 3denní starter pack (kombinované balení)
Seroquel 4denní starter pack
quetiapinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Seroquel a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Seroquel užívat
3. Jak se přípravek Seroquel užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Seroquel uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Seroquel a k čemu se používá

Přípravek Seroquel obsahuje léčivou látku kvetiapin. Kvetiapin patří do skupiny léčivých látek nazývaných antipsychotika. Přípravek Seroquel lze použít k léčbě některých onemocnění jako je:

- bipolární deprese: pociťujete smutek. Můžete mít pocit deprese, pocit viny, nedostatek energie, ztratíte chuť k jídlu nebo nemůžete spát.
- mánie: můžete mít pocit vzrušení nebo povznesení, pocit těšení se nebo přehnané aktivity nebo můžete mít špatný úsudek včetně projevů agresivity nebo podrážděnosti.
- schizofrenie: můžete slyšet nebo vnímat věci, které ve skutečnosti neexistují, můžete věřit věcem, které nejsou skutečné nebo můžete být neobvykle podezřívavý(á), úzkostný(á), zmatený(á), můžete mít pocit viny, pociťovat vnitřní napětí nebo depresi.

Lékař může pokračovat v předepisování přípravku Seroquel, i když se již cítíte lépe.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Seroquel užívat

Neužívejte přípravek Seroquel

- jestliže jste alergický(á) na kvetiapin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže užíváte některý z následujících léčivých přípravků:
 - některé přípravky k léčbě HIV
 - azolové přípravky k léčbě plísňových infekcí
 - erythromycin, klarithromycin (k léčbě infekcí)
 - nefazodon (k léčbě deprese).

Pokud je to i Váš případ, neužívejte Seroquel. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka dříve, než začnete užívat přípravek Seroquel.

Upozornění a opatření

Dříve než začnete užívat přípravek Seroquel, informujte lékaře, jestliže:

- Vy nebo někdo jiný ve Vaší rodině máte nebo jste měl(a) problémy se srdcem, např. nepravidelný srdeční rytmus, slabost srdečního svalu nebo zánět srdce, nebo užíváte nějaké léky, které mohou ovlivňovat činnost srdce.
- máte nízký krevní tlak.
- jste měl(a) cévní mozkovou příhodu, zvláště pokud jste starší.
- máte problémy s játry.
- jste někdy měl(a) záchvat křečí.
- máte diabetes mellitus (cukrovka) nebo riziko vývoje cukrovky. Pokud ano, lékař může v průběhu léčby přípravkem Seroquel kontrolovat hladinu krevního cukru.
- víte, že jste v minulosti měl(a) nízkou hladinu bílých krvinek (která byla způsobena užíváním léků nebo i jinými vlivy).
- jste starší člověk s demencí (snížená funkce mozku). Seroquel byste neměl(a) užívat, neboť léky ze skupiny, kam patří také přípravek Seroquel, zvyšují riziko cévní mozkové příhody a někdy i riziko úmrtí u starších lidí s demencí.
- jste Vy nebo někdo v rodině měl(a) v minulosti krevní sraženiny. Užívání podobných přípravků, jako je tento, je totiž spojováno s tvorbou krevních sraženin.

Pokud se vyskytnou následující obtíže při užívání přípravku Seroquel, kontaktujte ihned lékaře:

- kombinace horečky, těžké svalové ztuhlosti, pocení nebo sníženého stavu vědomí (porucha, která se označuje jako „neuroleptický maligní syndrom“). Může být potřebná okamžitá lékařská pomoc.
- nekontrolovatelné pohyby, zvláště v obličeji nebo jazyka.
- závrať nebo pocit velké ospalosti. Tyto projevy zvyšují riziko náhodného zranění (pádů) u starších pacientů.
- křeče (záškuby).
- dlouho trvající a bolestivá erekce (ztotoření penisu, priapismus).

Tyto problémy mohou být způsobeny tímto typem léku.

Informujte lékaře co nejdříve, pokud máte:

- horečku, příznaky podobné chřipce, bolest v krku nebo jinou infekci, neboť to může být důsledkem velmi nízkého počtu bílých krvinek. V tomto případě je třeba léčbu přípravkem Seroquel přerušit a/nebo zahájit další léčbu.
- zácpu doprovázenou bolestí břicha, nebo zácpu, kterou nelze ovlivnit léčbou, neboť tento stav může vést k velmi závažné neprůchodnosti střeva.

Sebevražedné myšlenky a zhoršení deprese

Jestliže trpíte depresí, můžete někdy uvažovat o sebepoškození nebo sebevraždě. Tyto myšlenky se mohou projevit častěji v době, kdy poprvé začínáte užívat antidepresiva. Trvá totiž určitou dobu, než tyto přípravky začnou působit, obvykle přibližně dva týdny, ale někdy i déle. Tyto myšlenky se mohou projevit častěji, když náhle přestanete přípravek užívat. Může být pravděpodobnější, že začnete takto uvažovat, jestliže jste mladý dospělý. Informace z klinických studií ukazují na zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a/nebo chování u dospělých s depresí mladších 25 let.

Pokud se u Vás kdykoli vyskytnou myšlenky na sebepoškození nebo na sebevraždu, vyhledejte ihned svého lékaře nebo nejbližší nemocnici.

Možná bude užitečné, když řeknete blízkému příteli nebo příbuznému, že máte deprese, a požádáte ho, aby si přečetl tuto příbalovou informaci. Možná byste je mohl(a) požádat, aby Vám řekli, pokud si budou myslet, že se Vaše deprese zhoršuje nebo budou-li znepokojeni změnami ve Vašem chování.

Zvýšení tělesné hmotnosti

U pacientů užívajících přípravek Seroquel bylo pozorováno přibývání na váze. Lékař i Vy byste měl(a) pravidelně kontrolovat Vaši tělesnou hmotnost.

Děti a dospívající

Seroquel není určen k použití u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Seroquel

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, nebo které jste užíval(a) v nedávné době.

Neužívejte přípravek Seroquel, pokud užíváte následující léky:

- některé léky k léčbě HIV.
- azolové přípravky (k léčbě plísňových onemocnění).
- erythromycin nebo klarithromycin (k léčbě infekcí).
- nefazodon (k léčbě deprese).

Informujte svého lékaře, pokud užíváte některý z následujících léků:

- k léčbě epilepsie (jako fenytoin nebo karbamazepin).
- k léčbě vysokého krevního tlaku.
- barbituráty (k problémům se spánkem).
- thioridazin nebo lithium (jiná antipsychotika).
- léky, které mají vliv na činnost Vašeho srdce, např. léky, které vyvolávají nerovnováhu solí v krvi (nízkou hladinu draslíku nebo hořčíku), jako jsou diuretika (léky na odvodnění) nebo některá antibiotika (k léčbě infekcí).
- léky, které mohou způsobovat zácpu.

Než přestanete užívat jakýkoliv lék, prosím, porad'te se vždy se svým lékařem.

Přípravek Seroquel s jídlem, pitím a alkoholem

- Přípravek Seroquel můžete užívat s jídlem i bez jídla
- Pozor na množství alkoholu, který vypijete. Alkohol v kombinaci s přípravkem Seroquel může vyvolávat ospalost.
- Když užíváte Seroquel, nepijte grapefruitovou šťávu. Grapefruitová šťáva může ovlivnit účinnost přípravku.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Seroquel užívat. V průběhu těhotenství byste neměla užívat přípravek Seroquel, pokud jste o tom nemluvila s lékařem. Přípravek Seroquel se nemá užívat při kojení.

U novorozenců, jejichž matky užívaly přípravek Seroquel v posledním trimestru (poslední tři měsíce těhotenství), se mohou vyskytnout následující příznaky z odnětí: třes, svalová ztuhlost a/nebo slabost, spavost, neklid, problémy s dýcháním a potíže s příjmem potravy. Pokud se u Vašeho dítěte objeví jakýkoliv z těchto příznaků, prosím, kontaktujte svého lékaře.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek může vyvolat ospalost. Neřid'te nebo nepoužívejte nástroje nebo stroje, dokud nebudete vědět, jak na Vás tablety působí.

Seroquel obsahuje laktosu

Přípravek Seroquel obsahuje laktosu což je druh cukru. Pokud Vám lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, porad'te se se svým lékařem dříve, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Vliv na vyšetření léčiv v moči

Pokud bude Vaše moč vyšetřována na léčiva a pokud se použijí určité vyšetřovací metody, může vést užívání přípravku Seroquel k pozitivitě testu na methadon nebo na některé léky ze skupiny tricyklických antidepresiv. Přitom nemusíte užívat ani methadon, ani tricyklická antidepresiva. Pokud k tomu dojde, doporučuje se potvrdit výsledky jinou cílenější vyšetřovací metodou.

3. Jak se přípravek Seroquel užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem. Váš lékař určí počáteční dávku. Udržovací dávka (denní dávka) závisí na Vašem onemocnění a potřebách, ale obvykle se pohybuje mezi 150 mg až 800 mg.

- Tablety budete užívat jednou denně před spaním, nebo dvakrát denně, v závislosti na Vašem onemocnění.
- Tabletys polkněte celé a zapijte je vodou.
- Tablety můžete užívat s jídlem nebo mimo jídlo.
- Nepijte grapefruitovou šťávu, pokud užíváte přípravek Seroquel. Mohlo by dojít k ovlivnění účinku tohoto přípravku.
- Nepřestávejte tablety užívat, i když máte pocit, že je Vám lépe, dokud Vám to neřekne lékař.

Problémy s játry

Pokud máte problémy s játry, lékař může změnit dávku tohoto přípravku.

Starší pacienti

Pokud jste starší pacient(ka), lékař může upravit dávku tohoto přípravku.

Použití u dětí a dospívajících

Přípravek Seroquel se nepoužívá u dětí a dospívajících do 18 let.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Seroquel než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) více přípravku Seroquel než Vám předepsal lékař, můžete pociťovat ospalost, závrať či nenormální srdeční tep. Kontaktujte okamžitě svého lékaře nebo vyhledejte nejbližší nemocnici. Vezměte s sebou tablety přípravku Seroquel.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Seroquel

Jestliže jste zapomněl(a) na dávku, vezměte si ji, jakmile si vzpomenete. Pokud se však blíží doba pro další dávku, vyčkejte do této doby. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Seroquel

V případě, že náhle přestanete užívat přípravek Seroquel, může se dostavit nespavost, pocit nevolnosti (pocit na zvracení), nebo můžete mít bolest hlavy, průjem, zvracení, závratě nebo podrážděnost. Váš lékař vždy určí jakým způsobem dávku postupně vysazovat při ukončování léčby.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- Závratě (mohou vést k pádu), bolest hlavy, sucho v ústech.
- Ospalost (může při pokračování léčby přípravkem Seroquel vymizet) (může vést k pádům).
- Příznaky z vysazení léčby (příznaky, které se objevují při přerušení léčby přípravkem Seroquel), zahrnují nespavost, nevolnost (pocit na zvracení), bolest hlavy, průjem, zvracení, závratě a podrážděnost. Doporučuje se postupné vysazování léčby v průběhu alespoň 1-2 týdnů.
- Nárůst tělesné hmotnosti.
- Neobvyklé pohyby svalů. Mohou zahrnovat obtíže při zahájení pohybu svalu, třes, pocit neklidu nebo svalovou ztuhlost bez bolesti.
- Změny množství některých tuků (triglyceridy a celkový cholesterol).

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1z 10 lidí)

- Zrychlená tepová frekvence.
- Pocit bušícího srdce, zrychlený a nepravidelný tep.
- Zácpa, podrážděný žaludek (porucha trávení).
- Pocit slabosti.
- Otok rukou a nohou.
- Nízký krevní tlak při vzpřímení těla. To může vyvolat závrať či mdlobu (může vést k pádům).
- Zvýšené hladiny cukru v krvi.
- Rozmazané vidění.
- Neobvyklé sny a noční můry.
- Zvýšená chuť k jídlu.
- Podrážděnost.
- Poruchy řeči a vyjadřování.
- Sebevražedné myšlenky a zhoršení deprese.
- Dušnost.
- Zvracení (především u starších pacientů).
- Horečka.
- Změny množství hormonů štítné žlázy v krvi.
- Snížení počtu některých buněk krve.
- Zvýšené množství jaterních enzymů naměřené v krvi.
- Zvýšené množství hormonu prolaktinu v krvi. Zvýšené množství hormonu prolaktinu v krvi může ve vzácných případech vést:
 - o u mužů i žen ke zvětšování prsů a neočekávané tvorbě mléka.
 - o u žen k vymizení menstruace nebo její nepravidelnosti.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1ze 100 lidí)

- Křeče nebo záchvaty.
- Alergická reakce, která může zahrnovat tvorbu puchýřů, otok kůže a otok v okolí úst.
- Nepříjemné pocity v nohách (tzv. syndrom neklidných nohou).
- Obtížné polykání.
- Nekontrolovatelné pohyby, zvláště obličej a jazyka.
- Sexuální poruchy.
- Cukrovka (diabetes mellitus).
- Změny elektrické aktivity srdce pozorované na EKG (prodloužení úseku QT).
- Zpomalená činnost srdce, kterou lze pozorovat při zahájení léčby a která může být doprovázena nízkým krevním tlakem a mdlobami.
- Potíže s močením.
- Mdloba (může vést k pádům).
- Ucpaný nos.
- Snížení množství červených krvinek.
- Snížení množství sodíku v krvi.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí)

- Kombinace vysoké teploty (horečky), pocení, svalové ztuhlosti, pocitu velmi značné ospalosti nebo mdloby (porucha označovaná jako „neuroleptický maligní syndrom“).
- Zežloutnutí kůže a očního bělma (žloutenka).
- Zánět jater (hepatitida).
- Přetrvávající a bolestivá erekce (priapismus).
- Zvětšení prsů a neočekávaná tvorba mléka (galaktorea).
- Porucha menstruace.
- Krevní sraženiny v žilách, zvláště dolních končetin (příznaky zahrnují otok, bolest a zarudnutí dolní končetiny), které mohou putovat žilním řečištěm do plic a zapříčinit bolest na hrudi a dýchací obtíže. Jestliže zpozorujete některý z těchto příznaků, vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc.
- Chození, mluvení, jedení nebo jiné aktivity ve spánku.
- Snížená tělesná teplota (hypotermie).
- Zánět slinivky břišní.
- Stav (označovaný jako „metabolický syndrom“), v rámci kterého můžete být postižen(a) třemi či více komplikacemi: zvýšené množství tuku v oblasti břicha, snížené množství „dobrého cholesterolu“ (HDL-C), zvýšené množství tuků nazývaných triglyceridy v krvi, zvýšený krevní tlak a zvýšená hladina cukru v krvi.
- Kombinace horečky, příznaků podobných chřipce, bolest v krku, nebo jakékoliv jiné infekce doprovázené velmi nízkým množstvím bílých krvinek. Stav označovaný jako agranulocytóza.
- Neprůchodnost střeva.
- Zvýšené množství kreatinfosfokinázy (látky uvolněná ze svalů).

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10000 lidí)

- Těžká vyrážka, puchýře nebo červené skvrny na kůži.
- Těžká alergická reakce (anafylaktická reakce), což může způsobit potíže s dýcháním nebo šok.
- Rychle vznikající otok kůže, obvykle okolo očí, úst a krku (angioedém).
- Závažné puchýře na kůži, okolo úst, očí a genitálií (Stevens-Johnsonův syndrom).
- Nenormální tvorba hormonu, který kontroluje objem moči.
- Rozpad svalových vláken a bolest svalů (rhabdomyolýza).
- Zhoršení již existující cukrovky.

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

- Kožní vyrážka s nepravidelnými červenými skvrnami (multiformní erytém).
- Závažná, náhlá alergická reakce doprovázená příznaky jako je horečka, puchýře na kůži a odlupování kůže (toxická epidermální nekrolýza).
- Příznaky z vysazení přípravku, které postihují novorozence matek, které užívaly Seroquel v průběhu těhotenství.

Skupina léků, kam patří také přípravek Seroquel, může vyvolat poruchy srdečního rytmu, které mohou být závažné a v těžkých případech mohou vést k úmrtí.

Některé nežádoucí účinky mohou být zjištěny až při rozboru krevních vzorků. Zahrnují:

Změny hladin některých tuků (triglyceridů) a celkového cholesterolu nebo krevního cukru, změny množství hormonů štítné žlázy v krvi, zvýšení jaterních enzymů, snížený počet některých typů krevních, snížené množství červených krvinek, zvýšenou hladinu kreatinfosfokinázy (látky obsažené ve svalech), snížené množství sodíku v krvi, Zvýšené množství hormonu prolaktinu v krvi. Zvýšené množství hormone prolaktinu může vzácně vést:

- o u mužů i žen ke zvětšení prsů a neočekávané tvorbě mléka.
- o u žen k vymizení menstruace nebo nepravidelné menstruaci.

Lékař Vás proto může občas odeslat ke kontrolnímu vyšetření krve.

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

U dětí a dospívajících se mohou objevit stejné nežádoucí účinky jako u dospělých.

Následující nežádoucí účinky byly častěji pozorovány u dětí a dospívajících než u dospělých:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí):

- Zvýšení množství hormonu nazývaného prolaktin v krvi. Zvýšení hormonu prolaktinu může vzácně vyvolat:
 - o u chlapců i děvčat zvětšení prsů a neočekávanou tvorbu mléka.
 - o u děvčat nepravidelnou menstruaci nebo její vymizení.
- Zvýšená chuť k jídlu.
- Zvracení.
- Nenormální svalové pohyby. Zahrnují nesnadné zahájení pohybu svaem, třes, pocit neklidu nebo svalovou ztuhlost bez doprovodné bolesti.
- Zvýšený krevní tlak.

Časté nežádoucí účinky (postihují až 1 z 10 lidí):

- Pocit slabosti, mdloba (může vést k pádům).
- Ucpaný nos.
- Pocit podrážděnosti.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Seroquel uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte Seroquel po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na obalu za: „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte při teplotě do 30°C.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Seroquel obsahuje

- Léčivou látkou je quetiapinum. Jedna tableta přípravku Seroquel obsahuje quetiapinum 25 mg, 100 mg, 200 mg nebo 300 mg (jako quetiapini fumaras, kvetiapin-fumarát).

Pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety: povidon, dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), monohydrát laktosy, magnesium-stearát.

Potahová vrstva: hypromelosa, makrogol, oxid titaničitý (E171). Tablety po 25 mg, 100 mg a 150 mg obsahují též žlutý oxid železitý (E172) a tablety po 25 mg též červený oxid železitý (E172).

Jak přípravek Seroquel vypadá a co obsahuje toto balení

Seroquel 25 mg potahované tablety jsou: kulaté bikonvexní tablety broskvové barvy s vyraženým SEROQUEL 25 na jedné straně.

Seroquel 100 mg potahované tablety jsou: kulaté bikonvexní tablety žluté barvy s vyraženým SEROQUEL 100 na jedné straně.

Seroquel 150 mg potahované tablety jsou: kulaté bikonvexní tablety světle žluté barvy s vyraženým SEROQUEL 150 na jedné straně.

Seroquel 200 mg potahované tablety jsou: kulaté bikonvexní tablety bílé barvy s vyraženým SEROQUEL 200 na jedné straně.

Seroquel 300 mg potahované tablety jsou: podlouhlé tablety bílé barvy s vyraženým SEROQUEL na jedné straně a 300 na druhé straně.

Velikosti balení: u všech sil jsou registrovány velikosti balení po 20, 30, 50, 60 a 100 tabletách.

Pro sílu 25 mg je navíc registrováno balení po 6 tabletách.

Pro síly 100 mg, 150 mg, 200 mg a 300 mg je navíc registrováno balení po 10 a 90 tabletách.

Pro síly 150 mg a 300 mg jsou registrována balení po 120, 180 a 240 tabletách.

Pro 3denní starter pack je registrováno balení po 8 tabletách.

Pro 4denní starter pack je registrováno balení po 10 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[Doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

Název členského státu	Název léčivého přípravku
Rakousko	Seroquel
Belgie	Seroquel
Kypr	Seroquel
Dánsko	Seroquel
Estonsko	Seroquel
Finsko	Seroquel
Německo	Seroquel 25 mg Filmdabletten, Seroquel 100 mg Filmdabletten, Seroquel 200 mg Filmdabletten, Seroquel 300 mg Filmdabletten
Řecko	Seroquel
Island	Seroquel
Irsko	Seroquel
Itálie	Seroquel
Lotyšsko	Seroquel
Litva	Seroquel
Lucembursko	Seroquel
Malta	Seroquel
Nizozemsko	Seroquel
Norsko	Seroquel
Portugalsko	Seroquel
Rumunsko	Seroquel
Slovinsko	Seroquel
Španělsko	Seroquel

Švédsko	Seroquel
Velká Británie	Seroquel

Tato příbalová informace byla naposledy revidována
[Doplň se na národní úrovni]

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Seroquel XR 50 mg obsahuje quetiapinum 50 mg (jako quetiapini fumaras)
Pomocná látka: 119 mg laktosy (bezvodé) v jedné tabletě

Seroquel XR 150 mg obsahuje quetiapinum 150 mg (jako quetiapini fumaras)
Pomocná látka: 71 mg laktosy (bezvodé) v jedné tabletě

Seroquel XR 200 mg obsahuje quetiapinum 200 mg (jako quetiapini fumaras)
Pomocná látka: 50 mg laktosy (bezvodé) v jedné tabletě

Seroquel XR 300 mg obsahuje quetiapinum 300 mg (jako quetiapini fumaras)
Pomocná látka: 47 mg laktosy (bezvodé) v jedné tabletě

Seroquel XR 400 mg obsahuje quetiapinum 400 mg (jako quetiapini fumaras)
Pomocná látka: 15 mg laktosy (bezvodé) v jedné tabletě

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním

Seroquel XR 50 mg tablety jsou broskvové barvy s vyraženým „XR 50“ na jedné straně

Seroquel XR 150 mg tablety jsou bílé barvy s vyraženým „XR 150“ na jedné straně

Seroquel XR 200 mg tablety jsou žluté barvy s vyraženým „XR 200“ na jedné straně

Seroquel XR 300 mg tablety jsou světle žluté barvy s vyraženým „XR 300“ na jedné straně

Seroquel XR 400 mg tablety jsou bílé barvy s vyraženým „XR 400“ na jedné straně

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Seroquel XR je indikován:

- k léčbě schizofrenie
- k léčbě bipolární poruchy zahrnující:
 - o středně těžké až těžké manické epizody u bipolární poruchy
 - o těžké depresivní epizody u bipolární poruchy
 - o prevenci rekurence manické nebo depresivní epizody u pacientů s bipolární poruchou, kteří dříve reagovali na léčbu kvetiapiinem.
- jako přídatná léčba k léčbě těžkých depresivních epizod u pacientů s depresivní poruchou (klinická/unipolární deprese, Major Depressive Disorder, MDD), u kterých byla suboptimální

odpověď na podávání antidepresiv v monoterapii (viz bod 5.1). Před zahájením léčby musí lékař zvážit bezpečnostní profil přípravku Seroquel XR (viz bod 4.4)

4.2 Dávkování a způsob podání

Pro každou indikaci existuje jiné dávkování. Je tedy třeba zajistit, aby pacient obdržel jasnou informaci o vhodném dávkování pro svou indikaci.

Seroquel XR se podává jednou denně, mimo jídlo. Tablety se polykají celé, nesmí se púlit, kousat ani drtit.

Dospělí:

K léčbě schizofrenie a středně těžkých až těžkých manických epizod u bipolární poruchy

Seroquel XR se podává alespoň 1 hodinu před jídlem. Celková denní dávka na začátku léčby je 300 mg 1.den a 600 mg 2.den. Doporučená denní dávka je 600 mg, ovšem pokud je to klinicky výhodné, dávku lze navýšit na 800 mg denně. Dávku je třeba upravit v rámci účinného dávkového rozmezí 400 mg až 800 mg denně v závislosti na klinické odpovědi a individuální snášenlivosti. K udržovací léčbě schizofrenie není třeba dávku dále upravovat.

K léčbě těžkých depresivních epizod u bipolární poruchy

Seroquel XR se podává jednou denně na noc. Celková denní dávka pro první čtyři dny léčby je 50 mg (1. den), 100 mg (2. den), 200 mg (3. den), 300 mg (4. den). Doporučená denní dávka je 300 mg. V klinických studiích nebyl prokázán dodatečný prospěch z léčby ve skupině 600 mg ve srovnání se skupinou 300 mg (viz bod 5.1). Jednotliví pacienti mohou mít prospěch z dávky 600 mg. Dávky vyšší než 300 mg by měly být zahajovány lékařem, který má zkušenosti s léčbou bipolární poruchy. V případě pochybností o snášenlivosti u jednotlivých pacientů bylo v klinických studiích prokázáno, že lze uvažovat o snížení dávky až na minimální dávku 200 mg.

Prevence rekurence u bipolární poruchy

Při prevenci manické, smíšené nebo depresivní epizody u bipolární poruchy by pacienti, kteří odpovídali na léčbu kvetiapiinem při akutní léčbě bipolární poruchy, měli pokračovat v léčbě se stejnou dávkou přípravku Seroquel XR. Dávka by měla být upravena podle klinické odezvy a snášenlivosti u jednotlivých pacientů v dávkovém rozmezí 300 až 800 mg/den denně. Je důležité, aby se při udržovací léčbě užívala nejnižší účinná dávka.

Jako přídatná léčba k léčbě depresivních epizod u pacientů s depresivní poruchou (MDD):

Seroquel XR se podává na noc. Na počátku léčby se podává 50 mg 1.-2. den a 150 mg 3.-4. den. Antidepresivní účinek byl v průběhu krátkodobého podávání jako přídatná léčba v rámci klinického hodnocení (s přípravky obsahujícími amitriptylin, bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralin a venlafaxin – viz bod 5.1) pozorován při dávkách 150 a 300 mg/den a při dávce 50 mg/den v monoterapii. Při vyšším dávkování může být zvýšené riziko projevů nežádoucích účinků. Lékař by měl zajistit, že je k léčbě používána nejnižší účinná dávka, počínaje dávkou 50 mg/den. Zvýšení dávky ze 150 mg na 300 mg/den musí být založeno na individuálním hodnocení stavu pacienta.

Převod z léčby kvetiapiinem Seroquel tablety s okamžitým uvolňováním:

K dosažení vhodnějšího dávkovacího režimu u pacientů, kteří jsou v současné době léčeni přípravkem Seroquel tablety s okamžitým uvolňováním, lze tyto pacienty převést na Seroquel XR s prodlouženým uvolňováním v ekvivalentní denní dávce podávané jednou denně. Může být potřebné dávku individuálně titrovat.

Starší pacienti:

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

u mladších pacientů. Úvodní dávka u starších pacientů by měla být 50 mg/den. Dávku lze zvyšovat o 50 mg/den až na účinnou dávku v závislosti na klinické odpovědi a individuální snášenlivosti.

U starších pacientů s depresivní poruchou (MDD) je třeba zahájit dávkování na 50 mg/den po dobu prvních 3 dnů, 4. den zvýšit dávku na 100 mg/den a 8. den na 150 mg/den. Je třeba použít nejnižší účinnou dávku a léčbu zahájit dávkou 50 mg/den. Pokud je třeba, na základě individuálního hodnocení pacienta, dávku zvýšit na 300 mg/den, lze tak učinit nejdříve 22. den léčby.

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

Pediatrická populace:

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba dávku upravovat.

Pacienti s poruchou funkce jater:

Kvetiapin se intenzivně metabolizuje v játrech. Proto je třeba používat Seroquel XR opatrně u pacientů s poruchou funkce jater, zejména při úvodní titraci dávky. Pacienti se známou poruchou funkce jater by měli začínat na dávce 50 mg/den. Dávku je třeba v závislosti na klinické odpovědi a individuální snášenlivosti pacienta zvyšovat o 50 mg/den, až je dosaženo účinné dávky.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Současné podávání inhibitorů cytochromu P450A4, jako jsou inhibitory HIV-proteáz, azolová antimykotika, erythromycin, klarithromycin a nefazodon, je kontraindikováno. (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

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

Pediatrická populace

Nedoporučuje se podávat kvetiapin dětem a dospívajícím do 18 let, neboť chybí údaje podporující použití v této věkové skupině. Klinické studie s kvetiapinem prokázaly, že vedle známého bezpečnostního profilu přípravku, identifikovaného u dospělých (viz bod 4.8), existují některé nežádoucí účinky, které se vyskytují s vyšší frekvencí u dětí a dospívajících než u dospělých (zvýšená chuť k jídlu, zvýšené sérové koncentrace prolaktinu, zvracení, rinitida a synkopa), nebo mohou mít různé důsledky pro děti a dospívající (extrapyramidové symptomy a iritabilita) a jeden nežádoucí účinek, který nebyl dříve identifikován u dospělých (zvýšený krevní tlak). U dětí a dospívajících byly též pozorovány změny funkce štítné žlázy.

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

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

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení:

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

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

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

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo sebevražedných pokusů a musí být během léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných na dospělých trpících psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy.

Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování.

Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s těžkou depresivní epizodou v rámci bipolární poruchy léčených kvetiapinem bylo u mladých dospělých pacientů (mladších než 25 let) pozorováno zvýšené riziko příhod spojených se sebevraždou ve srovnání s placebem (3,0 % vs 0 %). V klinických studiích u pacientů s MDD byl výskyt sebevražedného chování pozorovaný u mladých dospělých pacientů (mladších než 25 let) 2,1 % (3/144) pro kvetiapin a 1,3 % (1/75) pro placebo.

Metabolické riziko

Vzhledem k pozorovaným rizikům zhoršování metabolického profilu zahrnujících změny tělesné hmotnosti, glykémii (viz hyperglykémie) a lipidy pozorované v klinických studiích, je třeba vyšetřit metabolické parametry na počátku léčby a změny těchto parametrů pravidelně kontrolovat v průběhu léčby. Zhoršení těchto parametrů by mělo být adekvátně klinicky řešeno (viz též bod 4.8).

Extrapyramidové symptomy (EPS):

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

Podávání kvetiapinu je spojeno s vývojem akathisie, která je charakterizována subjektivně nepříjemným nebo úzkostným neklidem a potřebou stále se pohybovat, což postiženému znemožňuje sedět nebo stát v klidu. Nejčastěji se tento syndrom objevuje v několika prvních týdnech léčby. Zvyšování dávky u pacientů s tímto syndromem může být škodlivé.

Tardivní dyskineze:

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

Somnolence a závrat':

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

Ortostatická hypotenze

Léčba kvetiapinem je spojena s ortostatickou hypotenzí a souvisejícími závratěmi (viz bod 4.8). Podobně jako somnolence se tyto příznaky objevují při úvodní titraci dávky. Mohou zvýšit frekvenci náhodného poranění (pádu), zvláště u starších lidí. Proto má být pacientům doporučeno, aby byli zvýšeně opatrní, dokud se neseznámí s možnými účinky léčby.

Zvýšené opatrnosti je třeba při podávání kvetiapinu pacientům s kardiovaskulárními a cerebrovaskulárními chorobami, nebo jinými stavy spojenými s rizikem rozvoje hypotenze. Pokud se objeví ortostatická hypotenze, je třeba snížit dávku nebo titrovat dávku pomaleji, zvláště u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním.

Epileptické paroxysmy:

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

Neuroleptický maligní syndrom:

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

Těžká neutropenie a agranulocytóza:

V klinických studiích s kvetiapinem byl hlášen výskyt těžké neutropenie (počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$). Většina případů těžké neutropenie se objevila v průběhu několika prvních měsíců léčby kvetiapinem. Souvislost s dávkou nebyla potvrzena. V průběhu poregistračního období byly některé případy fatální. Možnými rizikovými faktory pro vznik neutropenie jsou: již existující nízký počet bílých krvinek a poléková neutropenie v anamnéze. V některých případech se však objevila i u pacientů bez existujících rizikových faktorů. Léčbu kvetiapinem je třeba přerušit u pacientů s počtem neutrofilů $< 1,0 \times 10^9/l$. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky infekce a pravidelně kontrolovat počet neutrofilů (dokud nepřesáhnou hodnotu $1,5 \times 10^9/l$) (viz bod 5.1).

Na neutropenii je třeba myslet u pacientů, kteří mají infekci nebo horečku, zvláště při absenci jiných predisponujících faktorů, a měla by být léčena podle klinických projevů.

Pacienti mají být poučeni, aby kdykoliv v průběhu léčby přípravkem Seroquel ihned hlásili známky/příznaky typické pro agranulocytózu nebo infekci (např. horečka, slabost, letargie nebo bolest v krku). U těchto pacientů je třeba ihned stanovit počet bílých krvinek a určit absolutní počet neutrofilů, zvláště pokud neexistují jiné predisponující okolnosti.

Interakce:

Viz též bod 4.5.

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

Tělesná hmotnost

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

Hyperglykémie:

Během léčby kvetiapinem byla vzácně hlášena hyperglykémie a/nebo exacerbace diabetu občas doprovázené ketoacidózou nebo kómatem, včetně několika fatálních případů (viz bod 4.8).

V některých případech byl hlášen předcházející nárůst tělesné hmotnosti, což může být predisponující faktor. Doporučuje se vhodné klinické monitorování v souladu s používanými postupy antipsychotické léčby. U pacientů léčených antipsychotiky, včetně kvetiapinu, je třeba sledovat projevy a příznaky hyperglykémie (jako je polydipsie, polyurie, polyfagie a slabosti). Pacienti s diabetes mellitus nebo rizikovými faktory pro diabetes mellitus je třeba pravidelně kontrolovat s ohledem na zhoršení kontroly glykémie. Je třeba pravidelně kontrolovat tělesnou hmotnost.

Lipidy:

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

Prodloužení intervalu QT:

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

Kardiomyopatie a myokarditida

V klinických studiích a v průběhu poregistračního sledování byly hlášeny případy kardiomyopatie a myokarditidy, ovšem kauzální vztah s kvetiapinem nebyl prokázán. Léčbu kvetiapinem u pacientů s podezřením na kardiomyopatii nebo myokarditidu je třeba přehodnotit.

Vysazení léčby:

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

Psychóza u starších pacientů 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 3násobně zvýšené riziko cerebrovaskulárních nežádoucích účinků u některých atypických antipsychotik. Mechanismus zvýšeného rizika není znám. Zvýšené riziko nelze vyloučit u jiných antipsychotik a jiných populací pacientů. Kvetiapin je třeba používat opatrně u pacientů s rizikovými faktory pro cévní mozkovou příhodu.

Metaanalýzou u atypických antipsychotik bylo zjištěno, že starší pacienti s demencí mají zvýšené riziko úmrtí ve srovnání pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Ve dvou 10týdenních placebem kontrolovaných klinických studiích s kvetiapiinem a se stejnou populací pacientů (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.

Dysfagie

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

Zácpa a intestinální obstrukce

Zácpa je rizikovým faktorem pro intestinální obstrukci. U kvetiapiinu byla hlášena zácpa a intestinální obstrukce (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Hlášení zahrnují i fatální případy u pacientů, kteří mají vyšší riziko intestinální obstrukce, včetně pacientů, kteří užívají více léčivých přípravků, které snižují motilitu střeva a/nebo nehlásili příznaky zácpy. Pacienti s intestinální obstrukcí/ileem musí být pečlivě sledováni a urgentně léčeni.

Žilní tromboembolismus (VTE)

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

Pankreatitida

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

Další informace

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

Laktosa:

Seroquel XR tablety obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s tolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Cytochrom P450(CYP)3A4 je enzym, který je primárně zodpovědný za metabolismus kvetiapiinu. 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 podávání kvetiapiinu a inhibitorů CYP3A4 kontraindikováno. Rovněž se nedoporučuje užívat kvetiapin spolu s grapefruitovou šťávou.

V klinické farmakokinetické studii s opakovanými dávkami kvetiapiinu, před a v průběhu léčby karbamazepinem (známý induktor jaterních enzymů) vedlo současné podávání k signifikantnímu

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

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

Farmakokinetika kvetiapinu nebyla významně ovlivněna při současném podávání antipsychotik risperidonu nebo 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.

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

Při současném podávání natrium-valproátu a kvetiapinu nedochází ke klinicky významné změně farmakokinetiky obou léčiv. Retrospektivní studie u dětí a dospívajících, kterým byl podáván valproát, kvetiapin nebo obě léčiva, odhalila, že se zvýšil výskyt leukopenie a neutropenie ve skupině s kombinací léčbou ve srovnání s léčbou v monoterapii.

Interakční studie s běžně používanými kardiovaskulárními léčivý nebyly provedeny.

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

První trimestr

Středně velké množství publikovaných údajů o použití v průběhu těhotenství (tj. 300-1000 výsledků těhotenství), zahrnující jednotlivá hlášení a některé observační studie neprokázalo zvýšené riziko malformací v důsledku léčby. Ovšem na podkladě všech dostupných údajů nelze učinit konečné závěry. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Z tohoto důvodu lze kvetiapin použít v průběhu těhotenství pouze pokud prospěch převažuje nad potenciálními riziky.

Třetí trimestr

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni vlivu antipsychotik (včetně kvetiapinu), existuje riziko nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení. Tyto příznaky se mohou lišit v délce trvání po porodu i v závažnosti. Byly hlášeny případy

agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Proto by měli být novorozenci pečlivě monitorováni.

Kojení

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

Plodnost

Vliv kvetiapiinu na plodnost u člověka nebyl hodnocen. U laboratorních potkanů byly zaznamenány vyšší hladiny prolaktinu, ačkoliv tato pozorování nejsou přímo převoditelná na situaci u lidí (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem ke svému primárnímu účinku na centrální nervový systém může kvetiapin ovlivňovat činnosti vyžadující zvýšenou pozornost. Pacientům je třeba proto doporučit, aby neřídili ani neobsluhovali stroje, dokud nebude známa jejich individuální vnímavost.

4.8 Nežádoucí účinky

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

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

Tabulka 1 Nežádoucí účinky ve spojení s léčbou kvetiapinem

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

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Snížený hemoglobin ²²	Leukopenie ^{1, 28} , snížený počet neutrofilů, zvýšení eosinofilů ²⁸	Trombocytopenie, anémie, snížení počtu krevních destiček ¹³	Agranulocytóza ^{2, 6}		Neutropenie ¹
<i>Poruchy imunitního systému</i>			Hypersensitivita (včetně alergických kožních reakcí)		Anafylaktická reakce ⁵	

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<i>Endokrinní poruchy</i>		Hyperprolaktinémie ¹⁵ , snížení celkového T ₄ ²⁴ , snížený volný T ₄ ²⁴ , snížení celkového T ₃ ²⁴ , zvýšení TSH ²⁴	Snížení volného T ₃ ²⁴ , Hypothyreoidismus ²¹		Změna sekrece antidiuretického hormonu	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Vzestup sérových triglyceridů ^{10,30} Vzestup hladin celkového cholesterolu (zvláště LDL cholesterolu) ^{11,30} Snížení HDL cholesterolu ^{17,30} , Zvýšení tělesné hmotnosti ^{8,30}	Zvýšená chuť k jídlu, Zvýšená hladina glukózy až na úroveň hyperglykemií ^{6,30}	Hyponatremie ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1,5}	Metabolický syndrom ²⁹	Exacerbace již existujícího diabetu	
<i>Psychiatrické poruchy</i>		Abnormální sny a noční můry, sebevražedné idealizace a sebevražedné chování ²⁰		Somnambulismus a podobné reakce jako je mluvení ze spaní a noční jedlivity		
<i>Poruchy nervového systému</i>	Závratě ^{4,16} , chorobná spavost ^{2,16} , bolest hlavy, extrapyramidové symptomy ^{1,21}	Dysartrie	Záchvaty křečí ¹ , syndrom neklidných nohou, tardivní dyskineze ^{1,5} , synkopa ^{4,16}			
<i>Srdeční poruchy</i>		Tachykardie ⁴ , palpitace ²³	Prodloužení interval QT ^{1,12,18} bradykardie ³²			
<i>Poruchy oka</i>		Rozmazané vidění				

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<i>Cévné poruchy</i>		Ortostatická hypotenze ^{4,16}		Žílní tromboembolism us ¹		
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		Dušnost ²³	Rinitida			
<i>Gastrointestin ální poruchy</i>	Sucho v ústech	Zácpa, dyspepsie, zvracení ²⁵	Dysfagie ⁷	Pankreatitida ¹ , intestinální obstrukce/ileus		
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		Zvýšení sérové alaninaminot ransferázy (ALT) ³ , zvýšení gamaglutamylt ransferázy ³	Zvýšení sérové aspartátaminot ransferázy (AST) ³	Žloutenka ⁵ , hepatitida		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>					Angioedém ⁵ , Stevens- Johnson syndrom ⁵	Toxická epidermální nekrolýza, multiformní erytém
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>					Rhabdomyol ýza	
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>			Retence moči			
<i>Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím</i>						Syndrom z vysazení u novorozenců ³¹
<i>Poruchy reprodukčního system a prsu</i>			Sexualní dysfunkce	Priapismus, galaktorea, zvětšení prsů, poruchy menstruace		
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Symptomy z vysazení (přerušení) léčby ^{1,9}	Mírná astenie, periferní edémy, podrážděnost, pyrexie		Neuroleptic maligní syndrom ¹ , hypotermie		

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Vyšetření				Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi ¹⁴		

- ¹ Viz bod 4.4.
- ² Může se objevit somnolence, zejména během prvních dvou týdnů léčby, která obvykle vymizí při dalším užívání přípravku.
- ³ U některých pacientů léčených kvetiapiinem docházelo k asymptomatickému zvýšení (změna z normálních hodnot na hodnoty > 3násobek horní hranice normy naměřené kdykoliv) sérových transamináz (ALT, AST) nebo GGT. Zvýšené hodnoty se obvykle navrací k normě při pokračování v léčbě.
- ⁴ Kvetiapin může, stejně jako další antipsychotika vyvolávající blokádu alfa-1 adrenergních receptorů, vyvolat ortostatickou hypotenzi se závratěmi a tachykardií, a u některých pacientů se synkopou, zejména při úvodní titraci dávky (viz bod 4.4).
- ⁵ Výpočet frekvence uvedených nežádoucích účinků byl prováděn pouze z poregistračního sledování.
- ⁶ Hladina 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.
- ⁷ Zvýšený výskyt dysfagie při podávání kvetiapinu ve srovnání s placebem byl pozorován pouze v klinických studiích u bipolární deprese.
- ⁸ Zvýšení tělesné hmotnosti o ≥ 7 % ve srovnání s výchozí tělesnou hmotností. Vyskytuje se zejména v prvních týdnech léčby u dospělých.
- ⁹ Následující příznaky z vysazení léku byly nejčastěji pozorovány v krátkodobých placebem kontrolovaných studiích v monoterapii, které hodnotily příznaky z vysazení: nespavost, nauzea, bolest hlavy, průjem, zvracení, závratě a podrážděnost. Incidence těchto nežádoucích účinků významně poklesla po 1 týdnu po vysazení léku.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ 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. Velmi často bylo pozorováno zvýšení LDL cholesterolu na ≥ 30 mg/100ml ($\geq 0,769$ mmol/l). Průměrná změna u pacientů, u kterých nastalo toto zvýšení, byla 41,7 mg/100 ml ($\geq 1,07$ mmol/l).
- ¹² Viz text níže.
- ¹³ Trombocyty $\leq 100 \times 10^9$ /l naměřené alespoň jednou.
- ¹⁴ Na základě hlášení nežádoucích příhod z klinických studií nebyl zjištěn vztah mezi zvýšenými hladinami sérové kreatinfosfokinázy a neuroleptickým maligním syndromem.
- ¹⁵ Hladiny prolaktinu (pacienti > 18 let): > 20 μ g/l ($> 869,56$ pmol/l) u mužů; > 30 μ g/l ($> 1304,34$ pmol/l) u žen, naměřené kdykoliv.
- ¹⁶ Může vést k pádům.
- ¹⁷ HDL cholesterol: < 40 mg/100 ml (1,025 mmol/l) u mužů; < 50 mg/100 ml (1,282 mmol/l) u žen naměřené kdykoliv.
- ¹⁸ Výskyt pacientů, u kterých nastal posun intervalu QTc z < 450 ms na ≥ 450 ms s prodloužením ≥ 30 ms. V placebem kontrolovaných klinických studiích s kvetiapiinem je průměrná změna a výskyt pacientů s posunem na klinicky významnou úroveň podobná u kvetiapinu a placeba.
- ¹⁹ Posun z > 132 mmol/l na ≤ 132 mmol/l naměřený alespoň jednou.
- ²⁰ Případy sebevražedných idealizací a sebevražedného chování byly hlášeny v průběhu léčby kvetiapiinem nebo krátce po přerušení léčby (viz body 4.4 a 5.1).
- ²¹ Viz bod 5.1.
- ²² Snížená hladina hemoglobinu < 13 g/100 ml (8,07 mmol/l) u mužů, < 12 g/100 ml (7,45 mmol/l) u žen alespoň při jednom vyšetření bylo nalezeno u 11 % pacientů užívajících kvetiapin ve všech klinických studiích včetně otevřené fáze. U těchto pacientů byla průměrná maximální hodnota snížení hemoglobinu naměřená kdykoliv -1,50 g/100 ml.

- 23 Tato hlášení se často vyskytovala v souvislosti s hlášením tachykardie, závratě, ortostatické
hypotenze a/nebo probíhajícího srdečního/respiračního onemocnění.
- 24 Na podkladě posunu od normálních hodnot na počátku studie až k potenciálně klinicky
závažným hodnotám kdykoliv ve všech studiích. Posun u celkového T₄, volného T₄, celkového
T₃ a volného T₃ je definován jako < 0,8 krát dolní mez normálních hodnot (pmol/l) a posun
u TSH > 5 MJ/l naměřené kdykoliv.
- 25 Na podkladě zvýšené frekvence zvracení u starších pacientů (≥ 65 let).
- 26 Posun neutrofilů z počáteční hodnoty ≥ 1,5x10⁹/l na < 0,5x10⁹/L naměřené kdykoliv v průběhu
léčby u pacientů s těžkou neutropenií (< 0,5x10⁹/l) a infekcí v průběhu všech klinických studií
s kvetiapinem (viz bod 4.4).
- 27 Na základě posunu z normálních hodnot na hodnoty potenciálně klinicky závažné naměřené
kdykoliv po období stabilizace ve všech klinických studiích. Posun u eosinofilů je definován
jako > 1x10⁹ buněk/l naměřený kdykoliv.
- 28 Na základě posunu z normálních hodnot na potenciálně klinicky závažné hodnoty naměřené
kdykoliv v období po stabilizaci v průběhu všech klinických studií. Posun hodnot leukocytů je
definován jako < 3x10⁹ buněk/l naměřený kdykoliv.
- 29 Na základě hlášení nežádoucí příhody metabolický syndrom ze všech klinických studií
s kvetiapinem.
- 30 V klinických studiích bylo u některých pacientů pozorováno zhoršení více než jednoho
metabolického parametru tělesná hmotnost, glukosa v krvi a lipidy (viz bod 4.4).
- 31 Viz bod 4.6.
- 32 Může se objevit na počátku léčby a může být doprovázena hypotenzí a/nebo synkopou.
Frekvence je odvozena od hlášení bradykardie a příbuzných příhod ve všech klinických studiích
s kvetiapinem.

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

Pediatrická populace

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

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

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).

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté
Endokrinní poruchy	Zvýšení hladin prolaktinu ¹	
Poruchy metabolismu a výživy	Zvýšená chuť k jídlu	
Poruchy nervového systému	Extrapiramidové symptomy ^{3, 4}	Synkopa
Cévní poruchy	Zvýšený krevní tlak ²	
Respirační hrudní a mediastinální poruchy		Rinitida
Gastrointestinální poruchy	Zvracení	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Podrážděnost ³

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

Hlášení nežádoucích účinků

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

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

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

Léčba předávkování

Neexistuje specifické antidotum pro kветiapin. 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 sledování a podpora kardiovaskulárního systému.

Podle literárních zdrojů mohou být agitovaní pacienti v deliriu a s jasným cholinergním syndromem léčeni fyzostigminem, 1-2 mg (za kontinuálního monitorování EKG). Nejde o standardně doporučenou léčbu vzhledem k potenciálně negativnímu vlivu fyzostigminu na vedení převodního systému srdce. Fyzostigmin lze použít, pokud nejsou přítomny odchylky EKG. Fyzostigmin nelze použít v případě arytmií, jakékoliv srdeční blokády nebo rozšíření komplexu QRS.

Vzhledem k tomu, že nebyla zkoumána prevence absorpce při předávkování, lze při značném předávkování indikovat výplach žaludku, pokud možno do jedné hodiny po předávkování a lze uvažovat o podání aktivního uhlí.

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antipsychotika

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 antagonistují serotoninové (5HT₂) a dopaminové D₁ a D₂ receptory. Na podkladě interakce s těmito receptory v mozku jsou vysvětlovány klinické antipsychotické vlastnosti přípravku Seroquel XR. Slabé extrapyramidové nežádoucí účinky (EPS) ve srovnání s typickými antipsychotiky jsou připisovány kombinaci receptorového antagonismu s vyšší selektivitou pro 5HT₂ oproti D₂. Kvetiapin a norkvetiapin nemají významnou afinitu k benzodiazepinovým receptorům, ale mají vysokou afinitu k histaminovým a adrenergním alfa-1 receptorům, střední afinitu k adrenergním alfa-1 receptorům a střední až vysokou afinitu k několika muskarinovým receptorům. Inhibice ("norepinephrine transporter" - NET) norkvetiapinem a částečný agonismus na 5HT_{1A} receptoru může přispívat k terapeutické účinnosti přípravku Seroquel XR jako antidepresiva.

Farmakodynamické účinky:

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

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

Klinická účinnost:

Schizofrenie

Účinnost přípravku Seroquel XR při léčbě pacientů, kteří splňovali kritéria DSM-IV pro schizofrenii, byla prokázána v klinické studii kontrolované placebem, trvající 6 týdnů, a dále v klinické "switch" studii kontrolované aktivní léčbou (Seroquel s okamžitým uvolňováním – Seroquel XR) u ambulantních pacientů se stabilizovanou schizofrenií.

Primárním cílovým parametrem v placebem kontrolované klinické studii byla změna celkového skóre ve škále PANSS mezi výchozí hodnotou a konečnou hodnotou. Seroquel XR v dávkách 400 mg denně, 600 mg denně a 800 mg denně prokázal statisticky významné zlepšení psychotických symptomů ve srovnání s placebem. Účinek po dávkách 600 mg a 800 mg byl větší než po dávce 400 mg.

V 6týdenní "switch" studii kontrolované aktivní léčbou bylo primárním cílovým parametrem účinnosti zjistit podíl pacientů, kde nebylo dosaženo účinku, tj. pacientů, kteří přerušili léčbu v důsledku neúčinnosti léčby nebo jejichž skóre ve škále PANSS se zvýšilo o 20 % a více od randomizace do kterékoliv další návštěvy. U pacientů stabilizovaných na 400 mg až 800 mg kvetiapinu denně byla účinnost zachována i po převedení na ekvivalentní denní dávku Seroquel XR podávanou jednou denně.

V dlouhodobé studii u pacientů se stabilní schizofrenií, kterým byla podávána udržovací dávka Seroquel XR po dobu 16 týdnů, byl Seroquel XR účinnější než placebo při hodnocení prevence relapsů. Odhadované riziko relapsu po šesti měsících léčby bylo 14,3 % ve skupině Seroquel XR a 68,2 % ve skupině placebo. Průměrná podávaná dávka byla 669 mg. S léčbou přípravkem Seroquel XR po dobu až 9 měsíců (medián 7 měsíců) nebyla spojena žádná další bezpečnostní rizika. Zejména

se jedná o nežádoucí účinky EPS a nárůst tělesné hmotnosti, které neměly rostoucí tendenci s prodloužením léčby přípravkem Seroquel XR.

Bipolární porucha

Seroquel v monoterapii vykázal vyšší účinnost než placebo ve snížení manických symptomů ve 3. a 12. týdnu ve dvou klinických studiích při léčbě středně závažné až závažné manické epizody. Účinnost přípravku Seroquel XR byla dále demonstrována ve srovnání s placebem v další 3týdenní studii. Seroquel XR byl podáván v dávkovém rozmezí 400 až 800 mg/den a průměrná dávka byla přibližně 600 mg/den. Údaje o podávání přípravku Seroquel v kombinaci s divalproexem nebo lithiem u akutní středně závažné až závažné manické epizody v týdnu 3 a 6 jsou omezené, avšak kombinační léčba je dobře tolerována. Údaje ukazují na aditivní účinek 3. týden léčby. Druhá studie nepotvrdila aditivní účinek 6. týden léčby.

V klinické studii u pacientů s depresivní epizodou u bipolární poruchy I nebo II prokázal Seroquel XR 300 mg/den vyšší účinnost než placebo ve snížení celkového skóre podle MADRS.

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

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

Ve dvou klinických studiích zaměřených na prevenci rekurence byl hodnocen Seroquel v kombinaci se stabilizátory nálady u pacientů s manickou, depresivní nebo smíšenou epizodou. Kombinace s přípravkem Seroquel byla superiorní k monoterapii stabilizátory nálady v prodloužení času do rekurence jakékoliv příhody nálady (manické, smíšené nebo depresivní). Seroquel byl podáván dvakrát denně v dávce 400 mg až 800 mg za den v kombinaci s lithiem nebo valproátem.

V 6týdenní randomizované studii lithia a přípravku SEROQUEL XR v porovnání s placebem a přípravkem SEROQUEL XR u dospělých pacientů s akutní máníí byl rozdíl střední hodnoty zlepšení YMRS mezi skupinou s přidáním lithiem a skupinou s přidáním placebem 2,8 bodu a rozdíl v % respondérů (odpověď definována jako 50% zlepšení v porovnání s výchozími hodnotami YMRS) činil 11 % (79 % ve skupině s přidáním lithiem vs 68 % ve skupině s přidáním placebem).

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

Depresivní epizody v rámci depresivní poruchy (MDD)

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

Dlouhodobá účinnost a bezpečnost u pacientů s depresivní poruchou (MDD) nebyla v uspořádání přídavné léčby hodnocena, avšak u dospělých pacientů byla hodnocena dlouhodobá účinnost a bezpečnost v monoterapii (viz níže).

Následující studie byly provedeny s přípravkem Seroquel XR v monoterapii, avšak Seroquel XR je indikován k použití pouze jako přídatná léčba.

Ve třech ze čtyř klinických studií s přípravkem Seroquel XR v monoterapii u pacientů s depresivní poruchou prokázal Seroquel XR 50 mg, 150 mg a 300 mg/den vyšší účinnost než placebo ve snižování depresivních symptomů měřených jako zlepšení celkového skóre u pacientů s depresivní poruchou ve škále podle Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (průměrná změna měřená metodou nejmenších čtverců oproti placebo byla 2-4 body).

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

V krátkodobé 9týdenní studii s flexibilním dávkováním přípravku Seroquel XR v rozmezí 50 mg až 300 mg u starších pacientů (66 až 89 let) bez demence denně vykázal vyšší účinnost než placebo ve snižování depresivních symptomů podle celkového zlepšení skóre ve škále MADRS (průměrná změna LS oproti placebo -7,54). V této studii dostávali pacienti randomizovaní do skupiny Seroquel XR 50 mg/den 1. až 3. den, dávka mohla být zvýšena na 100 mg/den 4. den, 150 mg/den 8. den a až na 300 mg/den v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti. Průměrná dávka přípravku Seroquel XR byla 160 mg/den. Snášenlivost přípravku Seroquel XR jednou denně, až na výskyt extrapyramidových symptomů (viz bod 4.8 a "Klinická bezpečnost" níže), u starších pacientů byla srovnatelná se snášenlivostí pozorovanou u dospělých (18-65 let). Podíl pacientů starších než 75 let byl 19 %.

Klinická bezpečnost

V krátkodobých placebem kontrolovaných studiích u schizofrenie a bipolární mánie byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů podobný jako u placebo (schizofrenie: 7,8 % pro kvetiapin a 8,0 % pro placebo; bipolární mánie: 11,2 % pro kvetiapin a 11,4 % pro placebo). Vyšší frekvence extrapyramidových symptomů byla pozorována u pacientů léčených kvetiapinem ve srovnání s těmi, kterým bylo podáváno placebo v krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u MDD a bipolární deprese. V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u bipolární deprese byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 8,9 % pro kvetiapin ve srovnání s 3,8 % pro placebo. V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u depresivní poruchy v monoterapii byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 5,4 % pro Seroquel XR a 3,2 % pro placebo. V krátkodobé placebem kontrolované klinické studii v monoterapii u starších pacientů s depresivní poruchou byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 9,0 % pro Seroquel XR a 2,3 % pro placebo. Jak u bipolární deprese, tak u MDD nepřekročil výskyt jednotlivých nežádoucích příhod (např. akathisie, extrapyramidová porucha, třes, dyskineze, dystonie, neklid, mimovolní svalové kontrakce, psychomotorická hyperaktivita a svalová ztuhlost) 4 % v kterékoliv léčebné skupině.

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

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

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

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

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

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

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

Katarakta/zákal oční čočky

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

Pediatrická populace

Klinická účinnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Seroquel byla studována ve 3týdenní placebem kontrolované studii při léčbě mánie (n = 284 pacientů z USA ve věku 10 až 17 let). Asi 45 % populace pacientů mělo

další diagnózu ADHD. Dále byla provedena 6týdenní placebem kontrolovaná studie u pacientů se schizofrenií (n = 222, věk 13 až 17 let). Z obou studií byli vyřazeni pacienti, kteří neodpovídali na Seroquel. Léčba přípravkem Seroquel byla zahájena dávkou 50 mg/den, druhý den zvýšena na 100 mg/den a dále byla dávka titrována na cílovou dávku (mánie 400-600 mg/den; schizofrenie 400-800 mg/den) vzestupně po 100 mg/den a podávána ve dvou nebo třech rozdělených denních dávkách.

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

Ve studii se schizofrenií byl rozdíl průměrné změny zjištěný metodou nejmenších čtverců od bazální hodnoty v celkovém skóre PANSS (aktivní léčba minus placebo) -8,16 pro Seroquel 400 mg/den a -9,29 pro Seroquel 800 mg/den. Ani režim s nízkou dávkou (400 mg/den), ani vysokou dávkou kvetiapinu nebyl superiorní k placebu s ohledem na podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi definované jako pokles o ≥ 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.

Ve třetí krátkodobé placebem kontrolované klinické studii nebyl u dětí a dospívajících (10-17 let) s bipolární depresí prokázán účinek přípravku Seroquel XR v monoterapii.

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

Klinická bezpečnost

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

Dlouhodobá bezpečnost

26týdenní otevřená fáze akutních studií (n = 380 pacientů) s přípravkem Seroquel dávkovaným flexibilně v rozmezí 400-800 mg/den poskytly další bezpečnostní informace. U dětí a dospívajících byl hlášen vzestup krevního tlaku; zvýšená chuť k jídlu, extrapyramidové symptomy a zvýšení sérových hladin prolaktinu bylo hlášeno s vyšší frekvencí u dětí a dospívajících, než u dospělých (viz body 4.4 a 4.8). Po korekci na normální růst v průběhu delší doby, byl vzestup alespoň 0,5 standardní odchylky od bazální hodnoty "Body Mass Index" (BMI) pokládán za klinicky významnou změnu; 18,3 % pacientů léčených kvetiapinem po dobu alespoň 26 týdnů splnilo toto kritérium.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Kvetiapin se po perorálním podání přípravku dobře vstřebává. Maximální plazmatické koncentrace kvetiapinu a norkvetiapinu je po podání seroquel XR dosaženo přibližně za 6 hodin (T_{max}). Maximální molární koncentrace aktivního metabolitu norkvetiapinu v ustáleném stavu dosahují 35 % koncentrací kvetiapinu.

Farmakokinetika kvetiapinu a norkvetiapinu je lineární a přímo úměrná podané dávce pro dávky až 800 mg jednou denně. Plocha pod křivkou (AUC) pro Seroquel XR jednou denně je srovnatelná s příslušnými údaji pro Seroquel podávaný dvakrát denně, avšak maximální plazmatická koncentrace

(C_{max}) je v ustáleném stavu o 13 % nižší. Srovnáním koncentrací norkvetiapinu přípravků Seroquel XR a Seroquel bylo zjištěno, že AUC norkvetiapinu je o 18 % nižší.

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

Distribuce:

Kvetiapin se z asi 85 % váže na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace:

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

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

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

Eliminace:

Poločas eliminace kvetiapinu a je asi 7 hodin a norkvetiapinu asi 12 hodin. Přibližně 73 % radioaktivně značené látky se vyloučí močí a 21 % stolicí. V moči nebo stolici je možno nalézt méně než 5 % původní látky v nezměněné formě. Průměrná molární frakce dávky volného kvetiapinu a aktivního metabolitu v plazmě norkvetiapinu vyloučeného do moči je méně než 5 %.

Zvláštní populace

Pohlaví:

Farmakokinetika kvetiapinu je stejná u mužů i u žen.

Starší pacienti:

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

Porucha funkce ledvin:

U osob s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min/1,73 m²) 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 přibližně 25 % u osob se známou poruchou funkce jater (stabilizovaná alkoholická cirhóza). Vzhledem k tomu, že kvetiapin je metabolizován převážně v játrech, lze očekávat zvýšení plazmatických hladin léčiva u pacientů s poruchou funkce jater. U těchto pacientů je nutné snížit dávku (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Farmakokinetické údaje byly získány u 9 dětí ve věku 10-12 let a 12 dospívajících, kteří byli na udržovací léčbě 400 mg kvetiapinu (Seroquel) 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, ačkoli C_{max} byla u dětí při horní hranici rozmezí pozorovaného u dospělých. AUC a C_{max} aktivního metabolitu, norkvetiapinu byly vyšší asi o 62 %, resp. o 49 % u dětí (10-12 let) a o 28 % resp. o 14 % u dospívajících (13-17 let) ve srovnání s dospělými.

Nejsou dostupné údaje pro Seroquel XR u dětí a dospívajících.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

U laboratorních potkanů byla zjištěna pigmentová depozita ve štítné žláze, u opic rodu Cynomolgus byla pozorována hypertrofie folikulárních buněk štítné žlázy, snížení koncentrace T3 v plazmě, snížená koncentrace hemoglobinu a snížení počtu bílých a červených krvinek. U psů byla pozorována změna opacity oční čočky a katarakta (katarakta /opacita oční čočky viz bod 5.1).

Ve studii na embryofetální toxicitu u králíků byl zvýšen výskyt karpální/tarzální klouby u plodů. Tento účinek se objevil v přítomnosti zjevných účinků na samici, jako je snížený přírůstek tělesné hmotnosti. Tyto účinky byly pozorovatelné při hodnotách expozice samice podobné nebo mírně vyšší než je expozice dosahovaná u lidí při maximální terapeutické dávce. Relevance těchto nálezů pro člověka není známa.

Ve studii fertility u laboratorních potkanů byla pozorována hraničně snížená samčí fertilita a falešná březost, prodloužené období diestru, prodloužený nekoitální interval a snížená frekvence březosti. Tyto účinky jsou dávány do souvislosti se zvýšenými hladinami prolaktinu a nejsou přímo relevantní situací u lidí, neboť existují mezidruhové rozdíly v hormonální kontrole reprodukce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

mikrokryсталická celulóza
dihydrát natrium-citrátu
monohydrát laktosy
magnesium-stearát
hypromelosa 2208

Potahová vrstva:

hypromelosa 2910
makrogol 400
oxid titaničitý (E171)
žlutý oxid železitý (E172) (tablety 50, 200 a 300 mg)
červený oxid železitý (E172) tablety 50 mg

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC + PCTFE/ AL blistr

<i>Síla tablety</i>	<i>Obsah krabičky</i>	<i>Blistry</i>
<i>50 mg, 150 mg 200 mg, 300 mg a 400 mg tablety</i>	<i>10 tablet</i>	<i>1 blistr po 10 tabletách</i>
	<i>30 tablet</i>	<i>3 blistry po 10 tabletách</i>
	<i>50 tablet</i>	<i>10 blistrů po 5 tabletách</i>
	<i>50 tablet</i>	<i>5 blistrů po 10 tabletách</i>
	<i>60 tablet</i>	<i>6 blistrů po 10 tabletách</i>
	<i>100 tablet</i>	<i>10 blistrů po 10 tabletách</i>
	<i>100 tablet</i>	<i>100 blistrů po 1 tabletě</i>

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Seroquel XR 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
quetiapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje quetiapinum 50 mg (jako quetiapini fumaras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy. Další viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 tablet s prodlouženým uvolňováním
30 tablet s prodlouženým uvolňováním
50 tablet s prodlouženým uvolňováním
60 tablet s prodlouženým uvolňováním
100 tablet s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tablety nedělte, nekousejte ani nedrt'ete.
Před použitím si přečt'ete příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplní se na národní úrovni]

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Seroquel XR 50 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

FÓLIE BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Seroquel XR 50 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
quetiapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

AstraZeneca

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Seroquel XR 150 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
quetiapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje quetiapinum 150 mg (jako quetiapini fumaras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy. Další viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 tablet s prodlouženým uvolňováním
30 tablet s prodlouženým uvolňováním
50 tablet s prodlouženým uvolňováním
60 tablet s prodlouženým uvolňováním
100 tablet s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tablety nedělte, nekousejte ani nedrt'ete.
Před použitím si přečt'ete příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplní se na národní úrovni]

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplní se na národní úrovni]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Seroquel XR 150 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**FÓLIE BLISTRU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Seroquel XR 150 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
quetiapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Seroquel XR 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
quetiapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje quetiapinum 200 mg (jako quetiapini fumaras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy. Další viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 tablet s prodlouženým uvolňováním
30 tablet s prodlouženým uvolňováním
50 tablet s prodlouženým uvolňováním
60 tablet s prodlouženým uvolňováním
100 tablet s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tablety nedělte, nekousejte ani nedrt'ete.
Před použitím si přečt'ete příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplní se na národní úrovni]

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplní se na národní úrovni]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Seroquel XR 200 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**FÓLIE BLISTRU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Seroquel XR 200 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
quetiapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Seroquel XR 300 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
quetiapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje quetiapinum 300 mg (jako quetiapini fumaras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy. Další viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 tablet s prodlouženým uvolňováním
30 tablet s prodlouženým uvolňováním
50 tablet s prodlouženým uvolňováním
60 tablet s prodlouženým uvolňováním
100 tablet s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tablety nedělte, nekousejte ani nedrt'ete.
Před použitím si přečt'ete příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplní se na národní úrovni]

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplní se na národní úrovni]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Seroquel XR 300 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

FÓLIE BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Seroquel XR 300 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
quetiapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

AstraZeneca

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Seroquel XR 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
quetiapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje quetiapinum 400 mg (jako quetiapini fumaras).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy. Další viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 tablet s prodlouženým uvolňováním
30 tablet s prodlouženým uvolňováním
50 tablet s prodlouženým uvolňováním
60 tablet s prodlouženým uvolňováním
100 tablet s prodlouženým uvolňováním

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tablety nedělte, nekousejte ani nedrt'ete.
Před použitím si přečt'ete příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplní se na národní úrovni]

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplní se na národní úrovni]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Seroquel XR 400 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

FÓLIE BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Seroquel XR 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
quetiapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

AstraZeneca

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele
Seroquel XR 50 mg, 150 mg, 300 mg, 400 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
quetiapinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Seroquel XR a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Seroquel XR užívat
3. Jak se přípravek Seroquel XR užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Seroquel XR uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Seroquel XR a k čemu se používá

Přípravek Seroquel XR obsahuje léčivou látku kvetiapin. Kvetiapin patří do skupiny léčivých látek nazývaných antipsychotika. Přípravek Seroquel XR lze použít k léčbě:

- bipolární deprese a těžké depresivní epizody u depresivní poruchy: pocítíte smutek. Můžete mít pocit deprese, pocit viny, nedostatek energie, ztratíte chuť k jídlu nebo nemůžete spát.
- mánie: můžete mít pocit vzrušení nebo povznesení, pocit těšení se nebo přehnané aktivity nebo můžete mít špatný úsudek včetně projevů agresivity nebo podrážděnosti.
- schizofrenie: můžete slyšet nebo vnímat věci, které ve skutečnosti neexistují, můžete věřit věcem, které nejsou skutečné nebo můžete být neobvykle podezřívavý(á), úzkostný(á), zmatený(á), můžete mít pocit viny, pocítovat vnitřní napětí nebo depresi.

Pokud Vám lékař předepsal SEROQUEL XR k léčbě těžké depresivní epizody u depresivní poruchy, budete ho užívat spolu s dalším lékem určeným k léčbě této nemoci.

Lékař může pokračovat v předepisování přípravku Seroquel XR, i když se již cítíte lépe.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Seroquel XR užívat

Neužívejte přípravek Seroquel XR

- jestliže jste alergický(á) na kvetiapin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže užíváte některý z následujících léčivých přípravků:
 - některé přípravky k léčbě HIV
 - azolové přípravky k léčbě plísňových infekcí
 - erythromycin, klarithromycin k léčbě infekcí ()
 - nefazodon k léčbě deprese.

Pokud je to i Váš případ, neužívejte Seroquel XR. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka dříve, než začnete užívat přípravek Seroquel XR.

Upozornění a opatření

Dříve než začnete užívat přípravek Seroquel XR, informujte lékaře, jestliže:

- Vy nebo někdo jiný ve Vaší rodině máte nebo jste měl(a) problémy se srdcem, např. nepravidelný srdeční rytmus, slabost srdečního svalu nebo zánět srdce, nebo užíváte nějaké léky, které mohou ovlivňovat činnost srdce.
- máte nízký krevní tlak.
- jste měl(a) cévní mozkovou příhodu, zvláště pokud jste starší.
- máte problémy s játry.
- jste někdy měl(a) záchvat křečí.
- máte diabetes mellitus (cukrovka) nebo riziko vývoje cukrovky. Pokud ano, lékař může v průběhu léčby přípravkem seroquel XR kontrolovat hladinu krevního cukru.
- víte, že jste v minulosti měl(a) nízkou hladinu bílých krvinek (která byla způsobena užíváním léků nebo i jinými vlivy).
- jste starší člověk s demencí (snížená funkce mozku). Seroquel XR byste neměl(a) užívat, neboť léky ze skupiny, kam patří také přípravek Seroquel XR, zvyšují riziko cévní mozkové příhody a někdy i riziko úmrtí u starších lidí s demencí.
- jste Vy nebo někdo v rodině měl(a) v minulosti krevní sraženiny. Užívání podobných přípravků, jako je tento, je totiž spojováno s tvorbou krevních sraženin.

Pokud se vyskytnou následující obtíže při užívání přípravku Seroquel XR, kontaktujte ihned lékaře:

- kombinace horečky, těžké svalové ztuhlosti, pocení nebo sníženého stavu vědomí (porucha, která se označuje jako „neuroleptický maligní syndrom“). Může být potřebná okamžitá lékařská pomoc.
- nekontrolovatelné pohyby, zvláště v obličeji nebo jazyka.
- závratě nebo pocit velké ospalosti. Tyto projevy zvyšují riziko náhodného zranění (pádů) u starších pacientů.
- křeče (záškuby).
- dlouho trvající a bolestivá erekce (ztotonění penisu, priapismus).

Tyto problémy mohou být způsobeny tímto typem léku.

Informujte lékaře co nejdříve, pokud máte:

- horečku, příznaky podobné chřipce, bolest v krku nebo jinou infekci, neboť to může být důsledkem velmi nízkého počtu bílých krvinek. V tomto případě je třeba léčbu přípravkem Seroquel XR přerušit a/nebo zahájit další léčbu.
- zácpu doprovázenou bolestí břicha, nebo zácpu, kterou nelze ovlivnit léčbou, neboť tento stav může vést k velmi závažné neprůchodnosti střeva.

Sebevražedné myšlenky a zhoršení deprese

Jestliže trpíte depresí, můžete někdy uvažovat o sebepoškození nebo sebevraždě. Tyto myšlenky se mohou projevit častěji v době, kdy poprvé začínáte užívat antidepresiva. Trvá totiž určitou dobu, než tyto přípravky začnou působit, obvykle přibližně dva týdny, ale někdy i déle. Tyto myšlenky se mohou projevit častěji, když náhle přestanete přípravek užívat. Může být pravděpodobnější, že začnete takto uvažovat, jestliže jste mladý dospělý. Informace z klinických studií ukazují na zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a/nebo chování u dospělých s depresí mladších 25 let.

Pokud se u Vás kdykoli vyskytnou myšlenky na sebepoškození nebo na sebevraždu, vyhledejte ihned svého lékaře nebo nejbližší nemocnici. Možná bude užitečné, když řeknete blízkému příteli nebo příbuznému, že máte deprese, a požádáte ho, aby si přečetl tuto příbalovou informaci. Možná byste je mohl(a) požádat, aby Vám řekli, pokud si budou myslet, že se Vaše deprese zhoršuje nebo budou-li znepokojeni změnami ve Vašem chování.

Zvýšení tělesné hmotnosti

U pacientů užívajících přípravek Seroquel XR bylo pozorováno přibývání na váze. Lékař i Vy byste měl(a) pravidelně kontrolovat Vaši tělesnou hmotnost.

Děti a dospívající

Seroquel XR není určen k použití u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Seroquel XR

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, nebo které jste užíval(a) v nedávné době.

Neužívejte přípravek Seroquel XR, pokud užíváte následující léky:

- některé léky k léčbě HIV.
- azolové přípravky (k léčbě plísňových onemocnění).
- erythromycin nebo klarithromycin (k léčbě infekcí).
- nefazodon (k léčbě deprese).

Informujte svého lékaře, pokud užíváte některý z následujících léků:

- k léčbě epilepsie (jako fenytoin nebo karbamazepin).
- k léčbě vysokého krevního tlaku.
- barbituráty (k problémům se spánkem).
- thioridazin nebo lithium (jiná antipsychotika).
- léky, které mají vliv na činnost Vašeho srdce, např. léky, které vyvolávají nerovnováhu solí v krvi (nízkou hladinu draslíku nebo hořčíku), jako jsou diuretika (léky na odvodnění) nebo některá antibiotika (k léčbě infekcí).
- léky, které mohou způsobovat zácpu.

Než přestanete užívat jakýkoliv lék, prosím, poraďte se vždy se svým lékařem.

Přípravek Seroquel XR s jídlem, pitím a alkoholem

- Účinek přípravku Seroquel XR může být ovlivněn potravou, a proto je třeba užívat tablety alespoň jednu hodinu před jídlem nebo před tím, než půjdete spát.
- Pozor na množství alkoholu, který vypijete. Alkohol v kombinaci s přípravkem Seroquel XR může vyvolávat velkou ospalost.
- Nepijte grapefruitovou šťávu. Grapefruitová šťáva může ovlivnit účinnost přípravku Seroquel XR.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Seroquel XR užívat. V průběhu těhotenství byste neměla užívat přípravek Seroquel XR, pokud jste o tom nemluvila s lékařem. Přípravek Seroquel XR se nemá užívat při kojení.

U novorozenců, jejichž matky užívaly přípravek Seroquel XR v posledním trimestru (poslední tři měsíce těhotenství), se mohou vyskytnout následující příznaky z odnětí: třes, svalová ztuhlost a/nebo slabost, spavost, neklid, problémy s dýcháním a potíže s příjmem potravy. Pokud se u Vašeho dítěte objeví jakýkoliv z těchto příznaků, prosím, kontaktujte svého lékaře.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek může vyvolat ospalost. Neřídte nebo nepoužívejte nástroje nebo stroje, dokud nebudete vědět, jak na Vás tablety působí.

Seroquel XR obsahuje laktosu

Přípravek Seroquel XR obsahuje laktosu což je druh cukru. Pokud Vám lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Vliv na vyšetření léčiv v moči

Pokud bude Vaše moč vyšetřována na léčiva a pokud se použijí určité vyšetřovací metody, může vést užívání přípravku Seroquel XR k pozitivě testu na methadon nebo na některé léky ze skupiny tricyklických antidepresiv. Přitom nemusíte užívat ani methadon, ani tricyklická antidepresiva. Pokud k tomu dojde, doporučuje se potvrdit výsledky jinou cílenější vyšetřovací metodou.

3. Jak se přípravek Seroquel XR užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem. Váš lékař určí počáteční dávku. Udržovací dávka (denní dávka) závisí na Vašem onemocnění a potřebách, ale obvykle se pohybuje mezi 150 mg až 800 mg.

- Tablety budete užívat jednou denně.
- Tablety nedělte, nekousejte ani nedrťte.
- Tablety spolkněte celé a zapijte je vodou.
- Tablety užívejte bez jídla (alespoň jednu hodinu před jídlem, nebo předtím, než jdete spát vždy tak, jak Vám řekne lékař).
- Nepijte grapefruitovou šťávu, pokud užíváte přípravek SEROQUEL XR. Ta může ovlivnit účinek přípravku.
- Nepřestávejte tablety užívat, i když máte pocit, že je Vám lépe. O přerušení léčby rozhodne vždy lékař.

Problémy s játry

Pokud máte problémy s játry, lékař může změnit dávku tohoto přípravku.

Starší pacienti

Pokud jste starší pacient(ka), lékař může upravit dávku tohoto přípravku.

Použití u dětí a dospívajících

Přípravek Seroquel XR se nepoužívá u dětí a dospívajících do 18 let.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Seroquel XR než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) více přípravku Seroquel XR než Vám předepsal lékař, můžete pociťovat ospalost, závrať či nenormální srdeční tep. Kontaktujte okamžitě svého lékaře nebo vyhledejte nejbližší nemocnici. Vezměte s sebou tablety přípravku Seroquel XR.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Seroquel XR

Jestliže jste zapomněl(a) na dávku, vezměte si ji, jakmile si vzpomenete. Pokud se však blíží doba pro další dávku, vyčkejte do této doby. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Seroquel XR

V případě, že náhle přestanete užívat přípravek Seroquel XR, může se dostavit nespavost, pocit nevolnosti (pocit na zvracení), nebo můžete mít bolest hlavy, průjem, zvracení, závratě nebo podrážděnost. Váš lékař vždy určí jakým způsobem dávku postupně vysazovat při ukončování léčby.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- Závratě (mohou vést k pádu), bolest hlavy, sucho v ústech.
- Ospalost (může při pokračování léčby přípravkem Seroquel vymizet) (může vést k pádům).
- Příznaky z vysazení léčby (příznaky, které se objevují při přerušení léčby přípravkem Seroquel XR), zahrnují nespavost, nevolnost (pocit na zvracení), bolest hlavy, průjem, zvracení, závratě a podrážděnost. Doporučuje se postupné vysazování léčby v průběhu alespoň 1-2 týdnů.
- Nárůst tělesné hmotnosti.
- Neobvyklé pohyby svalů. Mohou zahrnovat obtíže při zahájení pohybu svalů, třes, pocit neklidu nebo svalovou ztuhlost bez bolesti.
- Změny množství některých tuků (triglyceridy a celkový cholesterol).

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- Zrychlená tepová frekvence.
- Pocit bušení srdce, zrychlený a nepravidelný tep.
- Zácpa, podrážděný žaludek (porucha trávení).
- Pocit slabosti.
- Otok rukou a nohou.
- Nízký krevní tlak při vzpřímení těla. To může vyvolat závrať či mdlobu (může vést k pádům).
- Zvýšené hladiny cukru v krvi.
- Rozmazané vidění.
- Neobvyklé sny a noční můry.
- Zvýšená chuť k jídlu.
- Podrážděnost.
- Poruchy řeči a vyjadřování.
- Sebevražedné myšlenky a zhoršení deprese.
- Dušnost.
- Zvracení (především u starších pacientů).
- Horečka.
- Změny množství hormonů štítné žlázy v krvi.
- Snížení počtu některých buněk krve.
- Zvýšené množství jaterních enzymů naměřené v krvi.
- Zvýšené množství hormonu prolaktinu v krvi. Zvýšené množství hormonu prolaktinu v krvi může ve vzácných případech vést:
 - o u mužů i žen ke zvětšování prsů a neočekávané tvorbě mléka.
 - o u žen k vymizení menstruace nebo její nepravidelnosti.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- Křeče nebo záchvaty.
- Alergická reakce, která může zahrnovat tvorbu puchýřů, otok kůže a otok v okolí úst.
- Nepříjemné pocity v nohách (tzv. syndrom neklidných nohou).
- Obtížné polykání.
- Nekontrolovatelné pohyby, zvláště v obličeji a jazyka.
- Sexuální poruchy.
- Cukrovka (diabetes mellitus).
- Změny elektrické aktivity srdce pozorované na EKG (prodloužení úseku QT).
- Zpomalená činnost srdce, kterou lze pozorovat při zahájení léčby a která může být doprovázena nízkým krevním tlakem a mdlobami.
- Potíže s močením.
- Mdloba (může vést k pádům)
- Ucpaný nos.
- Snížení množství červených krvinek.
- Snížení množství sodíku v krvi.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí)

- Kombinace vysoké teploty (horečky), pocení, svalové ztuhlosti, pocitu velmi značné ospalosti nebo mdloby (porucha označovaná jako „neuroleptický maligní syndrom“).
- Zežloutnutí kůže a očního bělma (žloutenka).
- Zánět jater (hepatitida).
- Přetrvávající a bolestivá erekce (priapismus).
- Zvětšení prsů a neočekávaná tvorba mléka (galaktorea).
- Poruchy menstruace.
- Krevní sraženiny v žilách, zvláště dolních končetin (příznaky zahrnují otok, bolest a zarudnutí dolní končetiny), které mohou putovat žilním řečištěm do plic a zapříčinit bolest na hrudi a dýchací obtíže. Jestliže zpozorujete některý z těchto příznaků, vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc.
- Chození, mluvení, jedení nebo jiné aktivity ve spánku.
- Snížená tělesná teplota (hypotermie).
- Zánět slinivky břišní.
- Stav (označovaný jako „metabolický syndrom“), v rámci kterého můžete být postižen(a) třemi či více komplikacemi: zvýšené množství tuku v oblasti břicha, snížené množství „dobrého cholesterolu“ (HDL-C), zvýšené množství tuků nazývaných triglyceridy v krvi, zvýšený krevní tlak a zvýšená hladina cukru v krvi.
- Kombinace horečky, příznaků podobných chřipce, bolest v krku, nebo jakákoliv jiná infekce doprovázené velmi nízkým množstvím bílých krvinek. Stav označovaný jako agranulocytóza.
- Neprůchodnost střeva.
- Zvýšené množství kreatinfosfokinázy (látky uvolněná ze svalů).

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10000 lidí)

- Těžká vyrážka, puchýře nebo červené skvrny na kůži.
- Těžká alergická reakce (anafylaktická reakce), což může způsobit potíže s dýcháním nebo šok.
- Rychle vznikající otok kůže, obvykle okolo očí, úst a krku (angioedém).
- Závažné puchýře na kůži, okolo úst, očí a genitálií (Stevens-Johnsonův syndrom).
- Nenormální tvorba hormonu, který kontroluje objem moči.
- Rozpad svalových vláken a bolest svalů (rhabdomyolýza).
- Zhoršení již existující cukrovky.

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

- Kožní vyrážka s nepravidelnými červenými skvrnami (multiformní erytém).
- Závažná, náhlá alergická reakce doprovázená příznaky jako je horečka, puchýře na kůži a odlupování kůže (toxická epidermální nekrolýza).
- Příznaky z vysazení přípravku, které postihují novorozence matek, které užívaly Seroquel XR v průběhu těhotenství.

Skupina léků, kam patří také přípravek Seroquel XR, může vyvolat poruchy srdečního rytmu, které mohou být závažné a v těžkých případech mohou vést k úmrtí.

Některé nežádoucí účinky mohou být zjištěny až při rozboru krevních vzorků. Zahrnují: Změny hladin některých tuků (triglyceridů) a celkového cholesterol nebo zvýšené hladiny krevního cukru, změny množství hormonů štítné žlázy v krvi, zvýšení jaterních enzymů, snížený počet některých typů krevních buněk, snížené množství červených krvinek, zvýšenou hladinu kreatinfosfokinázy (látky obsažené ve svalech), snížené množství sodíku v krvi, zvýšené množství hormonu prolaktinu v krvi, které může vzácně vést k:

- o u mužů i žen ke zvětšení prsů a neočekávané tvorbě mléka.
- o u žen k vymizení menstruace nebo nepravidelné menstruaci.

Lékař Vás proto může občas odeslat ke kontrolnímu vyšetření krve.

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

U dětí a dospívajících se mohou objevit stejné nežádoucí účinky jako u dospělých.

Následující nežádoucí účinky byly častěji pozorovány u dětí a dospívajících než u dospělých:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- Zvýšení množství hormonu nazývaného prolaktin v krvi. Zvýšení hormonu prolaktinu může vzácně vyvolat:
 - o u chlapců i děvčat zvětšení prsů a neočekávanou tvorbu mléka.
 - o u děvčat nepravidelnou menstruaci nebo její vymizení.
- Zvýšená chuť k jídlu.
- Zvracení.
- Nenormální svalové pohyby. Zahrnují nesnadné zahájení pohybu svailem, třes, pocit neklidu nebo svalovou ztuhlost bez doprovodné bolesti.
- Zvýšený krevní tlak.

Časté nežádoucí účinky (postihují až 1 z 10 lidí)

- Pocit slabosti, mdloba (může vést k pádům).
- Ucpaný nos.
- Pocit podrážděnosti.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Seroquel XR uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte Seroquel XR po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na obalu za: „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Přípravek Seroquel XR nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Seroquel XR obsahuje

- Léčivou látkou je quetiapinum. Jedna tableta přípravku Seroquel XR obsahuje quetiapinum 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg nebo 400 mg (jako quetiapini fumaras, kvetiapin-fumarát).

Pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety: mikrokrytalická celulosa, dihydrát natrium-citrátu, monohydrát laktosy, magnesium-stearát, hypromelosa.

Potahová vrstva: hypromelosa, makrogol, oxid titaničitý (E 171). Tablety 50 mg, 200 mg a 300 mg obsahují též žlutý oxid železitý (E172) a tablety 50 mg též červený oxid železitý (E172).

Jak přípravek Seroquel XR vypadá a co obsahuje toto balení

Všechny tablety s prodlouženým uvolňováním mají podlouhlý tvar s vyraženým XR a silou. Tablety 50 mg mají broskvovou barvu; tablety 150 mg jsou bílé; tablety 200 mg jsou žluté; tablety 300 mg jsou světle žluté a tablety 400 mg jsou bílé.

Velikosti balení: u všech sil jsou registrována balení po 10, 20, 30, 50, 60 a 100 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[Doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

Název členského státu	Název léčivého přípravku
Rakousko	Seroquel XR
Belgie	Seroquel XR
Kypr	Seroquel XR
Česká republika	Seroquel Prolong
Dánsko	Seroquel Prolong
Estonsko	Seroquel XR
Finsko	Seroquel Prolong
Francie	Xeroquel LP
Německo	Seroquel Prolong 50 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong 150 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong 200 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong 300 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong 400 mg Retardtabletten
Řecko	Seroquel XR
Maďarsko	Seroquel XR
Island	Seroquel Prolong
Irsko	Seroquel XR
Itálie	Seroquel compresse a rilascio prolungato
Lotyšsko	Seroquel XR
Litva	Seroquel XR
Lucembursko	Seroquel XR
Malta	Seroquel XR
Nizozemsko	Seroquel XR
Norsko	Seroquel Depot
Portugalsko	Seroquel SR
Rumunsko	Seroquel XR
Slovenská republika	Seroquel XR
Slovinsko	Seroquel SR
Španělsko	Seroquel Prolong
Švédsko	Seroquel Depot

Velká Británie

Seroquel XL

Tato příbalová informace byla naposledy revidována
[Doplň se na národní úrovni]