

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Kventiax 25 mg
Kventiax 100 mg
Kventiax 150 mg
Kventiax 200 mg
Kventiax 300 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg alebo 300 mg kvetiapínu (vo forme kvetiapínium-hemifumarátu).

Pomocné látky so známym účinkom

	25 mg	100 mg	150 mg	200 mg	300 mg
Laktóza	4,28 mg	17,10 mg	25,65 mg	34,20 mg	51,30 mg
Sodík	< 23 mg	< 23 mg	< 23 mg	< 23 mg	< 23 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Kventiax 25 mg sú okrúhle, bledo červené filmom obalené tablety so skosenými hranami.
Kventiax 100 mg sú okrúhle, žltó-hnedé filmom obalené tablety.
Kventiax 150 mg sú okrúhle, biele filmom obalené tablety so skosenými hranami.
Kventiax 200 mg sú okrúhle, biele filmom obalené tablety.
Kventiax 300 mg sú biele filmom obalené tablety v tvare kapsúl.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kventiax je indikovaný:

- na liečbu schizofrénie.
- na liečbu bipolárnych porúch:
 - pri stredne ťažkých až ťažkých formách manických epizód v rámci bipolárnej poruchy;
 - pri veľkých depresívnych epizódach v rámci bipolárnej poruchy;
 - na prevenciu recidívy manických alebo depresívnych epizód u pacientov s bipolárnou poruchou u pacientov, ktorí už predtým reagovali na liečbu kvetiapínom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pre každú indikáciu sú k dispozícii odlišné dávkovacie schémy. Preto je potrebné zabezpečiť, aby pacienti dostali jasné informácie o vhodnom dávkovaní v súvislosti s ich diagnózou.

Dospelí:

Liečba schizofrénie

Na liečbu schizofrénie sa má podávať Kventiax dvakrát denne. Celková denná dávka na prvé štyri dni liečby je 50 mg (1. deň), 100 mg (2. deň), 200 mg (3. deň) a 300 mg (4. deň). Od štvrtého dňa má byť dávka titrovaná, kým sa dosiahne zvyčajná účinná dávka, v rozmedzí 300 mg až 450 mg/deň. Dávku je možné u jednotlivých pacientov upraviť podľa klinickej odpovede a znášanlivosti v rozmedzí 150 mg až 750 mg/deň.

Liečba stredne ťažkých až ťažkých foriem manických epizód v rámci bipolárnej poruchy

Pri liečbe manických epizód spojených s bipolárnou poruchou sa má Kventiax podávať dvakrát denne. Celková denná dávka na prvé štyri dni liečby je 100 mg (1. deň), 200 mg (2. deň), 300 mg (3. deň) a 400 mg (4. deň). Pri ďalšej úprave dávkovania sa dávka postupne zvyšuje od 6. dňa liečby o nie viac ako 200 mg/deň až na maximálnu dávku 800 mg/deň.

Dávku je možné u jednotlivých pacientov upraviť v závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti v rozmedzí 200 mg – 800 mg/deň. Zvyčajná účinná dávka je v rozmedzí 400 mg – 800 mg/deň.

Liečba veľkých depresívnych epizód v rámci bipolárnej poruchy

Kventiax sa má podávať jedenkrát denne pred spaním. Celková denná dávka na prvé štyri dni liečby je 50 mg (1. deň), 100 mg (2. deň), 200 mg (3. deň) a 300 mg (4. deň). Odporúčaná denná dávka je 300 mg. V klinických skúšaníach sa nepozoroval ďalší úžitok liečby v skupine užívajúcej 600 mg v porovnaní so skupinou užívajúcou 300 mg (pozri časť 5.1). Jednotliví pacienti môžu mať úžitok z dávky 600 mg. Liečbu dávkami vyššími ako 300 mg majú začať lekári so skúsenosťou liečby bipolárnej poruchy. Klinické skúšania potvrdili, že je možné u jednotlivých pacientov, vzhľadom na toleranciu liečby, zvážiť redukciiu dávky na 200 mg.

Prevencia rekurencie v rámci bipolárnej poruchy

Na prevenciu rekurencie manických, zmiešaných alebo depresívnych epizód v rámci bipolárnej poruchy, majú pacienti, ktorí reagovali na akútnu liečbu bipolárnej poruchy, pokračovať v liečbe rovnakými dávkami lieku. Dávka lieku sa môže individuálne upraviť v závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti v rozmedzí 300 mg – 800 mg/deň podávané dvakrát denne.

Je dôležité, aby sa na udržiavaciu liečbu používala najnižšia účinná dávka.

Starší pacienti

Kventiax, tak ako iné antipsychotiká, sa má u starších pacientov používať s opatrnosťou, najmä v úvodnej fáze dávkovania.

V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti u jednotlivých pacientov môže byť potrebné predĺžiť titrovanie a denná dávka môže byť nižšia ako u mladších pacientov. Stredná hodnota plazmatického klirensu kvetiapiínu je u starších pacientov o 30 – 50 % nižšia v porovnaní s mladšími pacientmi.

Účinnosť a bezpečnosť sa neskúmala u pacientov starších ako 65 rokov s depresívnymi epizódami v rámci bipolárnej poruchy.

Pediatrická populácia

Použitie Kventiaxu sa neodporúča u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, nakoľko nie je dostatok údajov podporujúcich použitie v tejto vekovej skupine. Dostupné údaje z klinických placebom kontrolovaných skúšaní sú uvedené v častiach 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2.

Porucha funkcie obličiek

Dávku nie je potrebné upravovať u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

Kvetiapín je v značnom rozsahu metabolizovaný v pečeni, preto sa má Kventiax podávať so zvýšenou opatrnosťou pacientom so známou poruchou funkcie pečene, predovšetkým pri úvodnom stanovovaní dávky. Pacienti s poruchou funkcie pečene majú začínať s dávkou 25 mg/deň. Dávka sa má zvyšovať o ďalších 25 mg – 50 mg/deň až do dosiahnutia účinnej dávky v závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti pacienta.

Spôsob podávania

Kventiax sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie inhibítorov cytochrómu P450 3A4, ako sú inhibítory HIV-proteázy, azolové antimykotiká, erytromycín, klaritromycín a nefazodón je kontraindikované (pozri tiež časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Keďže má Kventiax niekoľko indikácií, jeho bezpečnostný profil sa má posudzovať individuálne s ohľadom na diagnózu jednotlivého pacienta a na dávku, ktorá sa mu podáva.

Pediatrická populácia

Kvetiapín sa neodporúča podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, nakoľko údaje o jeho používaní v tejto vekovej skupine sú nedostatočné. V klinických skúšaniach s kvetiapiénom sa zistilo, že okrem známeho bezpečnostného profilu stanoveného u dospelých (pozri časť 4.8) sa u detí a dospievajúcich určité nežiaduce účinky vyskytovali častejšie ako u dospelých (zvýšená chuť do jedla, zvýšenie hladín prolaktínu v sére, vracanie, rinitída a synkopa), alebo môžu mať rozdielne dôsledky pre deti a dospievajúcich (extrapyramídové symptómy a podráždenosť) a identifikoval sa jeden nežiaduci účinok, ktorý sa predtým u dospelých nezaznamenal (zvýšenie krvného tlaku). U detí a dospievajúcich sa zaznamenali aj zmeny vo výsledkoch testov funkcie štítnej žľazy. Okrem toho, dlhodobé dôsledky z hľadiska bezpečnosti liečby kvetiapiénom na rast a dospievanie neboli sledované dlhšie ako 26 týždňov. Dlhodobé dôsledky na kognitívny a behaviorálny vývoj nie sú známe.

V placebom kontrolovaných klinických skúšaniach u detí a dospievajúcich so schizofréniou, bipolárnou mániou a bipolárnou depresiou sa v súvislosti s kvetiapiénom zistil zvýšený výskyt extrapyramídových symptómov (EPS) v porovnaní s placebom (pozri časť 4.8).

Samovražda/samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie

Depresia je pri bipolárnej poruche spojená so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodzovania a samovraždy (prípady súvisiace so samovraždou). Riziko pretrváva pokiaľ nedôjde ku signifikantnej remisii. Ak nedôjde k zlepšeniu počas prvých niekoľkých týždňov alebo počas dlhšej liečby, pacienti sa majú starostlivo monitorovať, kým sa neprejaví zlepšenie. Existuje všeobecná skúsenosť, že riziko samovraždy sa môže zvyšovať vo včasných štádiách liečby.

Okrem toho lekári majú zvážiť potenciálne riziko príznakov súvisiacich so samovraždou po náhlom ukončení liečby kvetiapiénom vzhľadom na rizikové faktory ochorenia, na ktoré boli liečení. Iné psychické poruchy, na ktoré sa kvetiapín predpisuje, môžu tiež súvisieť so zvýšeným rizikom pokusov o samovraždu. Okrem toho, takéto stavy môžu predstavovať komorbidity veľkých depresívnych epizód. Preto je potrebné k pacientom liečeným na iné psychické poruchy pristupovať s rovnakou ostražitosťou ako k pacientom liečeným na veľké depresívne epizódy. Je známe, že pacientom s príhodami súvisiacimi so samovraždou v anamnéze alebo pacientom, u ktorých sa vo významnej miere prejavujú samovražedné myšlienky pred začatím liečby, hrozí vyššie riziko samovražedných myšlienok alebo pokusov o samovraždu a počas liečby sa majú starostlivo sledovať. Metaanalýza placebom kontrolovaných klinických skúšaní s antidepresívami u dospelých pacientov

s psychickými poruchami poukázala na vyššie riziko samovražedného správania u pacientov mladších ako 25 rokov liečených antidepresívami ako u pacientov, ktorí dostávali placebo.

Pacienti, predovšetkým pacienti so zvýšeným rizikom, si vyžadujú starostlivý dohľad, najmä v začiatkových štádiách liečby a po zmene dávkovania. Pacienti (a osoby starajúce sa o pacientov) majú byť poučení o potrebe sledovania akéhokoľvek klinického zhoršenia, samovražedného správania alebo myšlienok na samovraždu alebo neobvyklých zmien správania a o tom, aby v prípade takýchto príznakov okamžite vyhľadali lekársku pomoc.

V krátkodobých placebom kontrolovaných klinických skúšaniach, pacienti s veľkými depresívnymi epizódami v rámci bipolárnej poruchy sa pozorovalo zvýšené riziko príznakov súvisiacich so samovraždou u mladých pacientov (mladších ako 25 rokov), ktorí boli liečení kvetiapiénom v porovnaní s placebom (3,0 % vs. 0 %). V populačnej retrospektívnej štúdii s kvetiapiénom, v liečbe pacientov so závažnou depresívnou poruchou sa zaznamenalo zvýšené riziko sebapoškodzovania a samovrážd u pacientov vo veku od 25 do 64 rokov, bez sebapoškodzovania v anamnéze, pri užívaní kvetiapiínu s inými antidepresívami.

Metabolické riziko

Vzhľadom na riziko zhoršenia metabolického profilu, vrátane zmien telesnej hmotnosti, koncentrácie glukózy v krvi (pozri hyperglykémia) a lipidov v krvi, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaniach, sa majú u pacienta na začiatku liečby vyšetriť metabolické parametre a akékoľvek zmeny týchto parametrov sa majú počas liečby pravidelne kontrolovať. Zhoršenie týchto parametrov sa má primerane liečiť (pozri tiež časť 4.8).

Extrapyramídové symptómy (EPS)

V placebom kontrolovaných klinických skúšaniach u dospelých pacientov liečených kvetiapiénom pre veľké depresívne epizódy v rámci bipolárnej poruchy a pre veľkú depresívnu poruchu bola incidencia EPS vyššia v skupine s kvetiapiénom než v skupine s placebom (pozri časti 4.8 a 5.1).

Použitie kvetiapiínu bolo spojené s rozvojom akatízie, charakterizovaným subjektívne nepríjemným alebo rušivým nepokojom a potrebou často sa pohybovať spojenou s neschopnosťou pokojne sedieť alebo stáť. Toto sa najpravdepodobnejšie môže vyskytnúť počas niekoľkých prvých týždňov liečby. U pacientov s týmito príznakmi môže mať zvyšovanie dávky negatívny dopad.

Tardívna dyskinéza

Ak sa objavia prejavy a príznaky tardívnej dyskinézy, je potrebné zvážiť redukciiu dávky alebo ukončenie liečby kvetiapiénom. Príznaky tardívnej dyskinézy sa môžu zhoršiť alebo dokonca objaviť po ukončení liečby (pozri časť 4.8).

Somnolencia a závraty

Liečba kvetiapiénom je spojená so somnolenciou a podobnými príznakmi ako je sedácia (pozri časť 4.8). V klinickom skúšaní sa počas liečby pacientov s bipolárnou depresiou začiatok účinku prejavil počas prvých 3 dní liečby a bol prevažne miernej až stredne silnej intenzity. Pacienti so skúsenosťou somnolencie ťažkej intenzity môžu častejšie vyžadovať kontakt minimálne počas 2 týždňov od začiatku somnolencie alebo pokiaľ sa príznaky nezlepšia a pokiaľ je potrebné zvážiť ukončenie liečby.

Ortostatická hypotenzia

Liečba kvetiapiénom súvisí s ortostatickou hypotenziou a s ňou spojeným závratom (pozri časť 4.8), čo sa rovnako ako somnolencia prejavuje v začiatkovom štádiu liečby s titráciou dávky. Týmto sa môže zvyšovať výskyt náhodných zranení (pádov), najmä u starších pacientov. Z tohto dôvodu sa má pacientom odporúčať zvýšená opatrnosť, kým si na možné účinky liečby zvyknú.

Kvetiapiín sa má podávať s opatrnosťou pacientom so známym kardiovaskulárnym ochorením, cerebrovaskulárnym ochorením alebo s inými stavmi, ktoré predisponujú k vzniku hypotenzie.

Ak sa vyskytne ortostatická hypotenzia, predovšetkým u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením, je potrebné zvážiť redukciiu dávok alebo pomalšiu titráciu dávok.

Syndróm spánkového apnoe

U pacientov užívajúcich kvetiapín sa zaznamenal syndróm spánkového apnoe. U pacientov súbežne užívajúcich lieky s tlmivým účinkom na centrálny nervový systém a u pacientov, ktorí sú vystavení riziku spánkového apnoe alebo ho majú v anamnéze, ako sú pacienti s nadváhou/obézni pacienti alebo pacienti mužského pohlavia, sa má kvetiapín používať s opatrnosťou.

Záchvaty

V kontrolovaných klinických skúšaní sa nezistil rozdiel v incidencii záchvatov medzi pacientmi liečenými kvetiapínom alebo placebom. Nie sú dostupné údaje o incidencii záchvatov u pacientov so záchvatovou poruchou v anamnéze. Tak ako u iných antipsychotík, odporúča sa venovať pozornosť pacientom so záchvatmi v anamnéze (pozri časť 4.8).

Neuroleptický malígny syndróm

Neuroleptický malígny syndróm sa spája s antipsychotickou liečbou, vrátane kvetiapínu (pozri časť 4.8). Klinické prejavy zahŕňajú hypertermiu, zmenený mentálny stav, svalovú rigiditu, autonómnú nestabilitu a zvýšenie kreatínfosfokinázy. V takýchto prípadoch sa má liečba kvetiapínom prerušiť a má sa podať vhodná liečba.

Sérotonínový syndróm

Súbežné podávanie Kventiaxu a iných sérotonínergických látok, ako sú inhibítory MAO, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (*Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*, SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (*Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitors*, SNRI) alebo tricyklické antidepresíva, môže viesť k sérotonínovému syndrómu, potenciálne život ohrozujúcemu stavu (pozri časť 4.5).

Ak je súbežná liečba inými sérotonínergickými látkami klinicky opodstatnená, odporúča sa starostlivé sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky. Príznaky sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnú nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne príznaky.

Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, má sa zväziť zníženie dávky alebo ukončenie liečby v závislosti od závažnosti príznakov.

Ťažká neutropénia a agranulocytóza

V klinických skúšaní s kvetiapínom bol hlásený výskyt ťažkej neutropénie ($< 0,5 \times 10^9/l$). Väčšina prípadov ťažkej neutropénie sa vyskytla počas prvých dvoch mesiacov od začiatku liečby kvetiapínom. Súvislosť s dávkou lieku nebola potvrdená. Po uvedení lieku na trh boli niektoré prípady fatálne.

Možnými rizikovými faktormi pre vznik neutropénie sú: preexistujúci nízky počet bielych krviniek (white blood cell-WBC) a neutropénia vyvolaná liekmi v anamnéze. Niektoré prípady sa však vyskytli u pacientov bez preexistujúcich rizikových faktorov. Liečba kvetiapínom sa má prerušiť u pacientov s počtom neutrofilov $< 1,0 \times 10^9/l$. U týchto pacientov je treba sledovať príznaky infekcie a pravidelne kontrolovať počet neutrofilov (až kým nepresiahnu hodnotu $1,5 \times 10^9/l$) (pozri časť 5.1).

Na neutropéniu treba myslieť u pacientov s prebiehajúcou infekciou alebo horúčkou, najmä u tých, u ktorých chýbajú zjavné predisponujúce faktory. Títo pacienti majú byť vhodne klinicky liečení. Pacientov je potrebné poučiť, aby ihneď hlásili výskyt prejavov/príznakov, ktoré sa zhodujú s agranulocytózou alebo infekciou (napr. horúčka, slabosť, letargia alebo bolesť v hrdle), kedykoľvek počas liečby Kventiaxom. U týchto pacientov je potrebné rýchlo vyšetriť počet WBC a absolútny počet neutrofilov (absolute neutrophil count – ANC), a to najmä v prípade chýbajúcich predisponujúcich faktorov.

Anticholinergické (muskarínové) účinky

Norkvetiapín, aktívny metabolit kvetiapínu, má stredne silnú až silnú afinitu k niekoľkým podtypom muskarínových receptorov. To prispieva k výskytu nežiaducich reakcií odrážajúcich anticholinergické účinky, keď sa kvetiapín používa v odporúčaných dávkach, keď sa používa súbežne s inými liekmi s anticholinergickým účinkom a pri predávkovaní. Kvetiapín sa má používať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich lieky s anticholinergickými (muskarínovými) účinkami. Kvetiapín sa má

používať s opatrnosťou u pacientov so súčasnou diagnózou retencie moču alebo s retenciou moču v anamnéze, s klinicky významnou hypertrofiou prostaty, intestinálnou obštrukciou alebo so súvisiacimi ochoreniami, so zvýšeným vnútroočným tlakom alebo s glaukómom s úzkym uhlom (pozri časti 4.5, 4.8, 5.1 a 4.9).

Interakcie

Pozri tiež časť 4.5.

Pri súbežnom užívaní kvetiapínu so silnými induktormi pečenej enzýmov, akými sú karbamazepín alebo fenytoín, sa značne znižuje plazmatická koncentrácia kvetiapínu, čo môže ovplyvniť účinnosť terapie kvetiapínom. Pacientom, ktorí užívajú induktory pečenej enzýmov, je možné nasadiť liečbu kvetiapínom iba v tom prípade, ak prínos liečby prevýši možné riziko z vysadenia induktora pečenej enzýmov. Je dôležité, aby akákoľvek zmena v liečbe induktorom bola postupná, niekedy je potrebné zameniť induktor za liek neindukujúci pečenej enzýmy (napr. valproát sodný).

Telesná hmotnosť

U pacientov, liečených kvetiapínom, bol hlásený nárast telesnej hmotnosti. Preto sa majú sledovať a klinicky vhodne zvládať v súlade s používanými odporúčaniami týkajúcimi sa antipsychotík (pozri časti 4.8 a 5.1).

Hyperglykémia

Zriedkavo bola zaznamenaná hyperglykémia a/alebo rozvoj alebo zhoršenie diabetu, občas spojeného s ketoacidózou alebo kómou, vrátane fatálnych prípadov (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch môže byť zvýšenie telesnej hmotnosti zaznamenané v predchádzajúcom období, predispozičným faktorom. Odporúča sa primerané klinické sledovanie v súlade so zaužívanými postupmi pre antipsychotickú liečbu. Pacienti liečení akýmkoľvek antipsychotikom, vrátane kvetiapínu, sa majú sledovať kvôli príznakom a prejavom hyperglykémie (ako sú polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť) a pacienti s diabetes mellitus alebo rizikovými faktormi pre diabetes mellitus sa majú pravidelne monitorovať kvôli možnému zhoršeniu kontroly glukózy. Telesná hmotnosť sa má pravidelne sledovať.

Lipidy

V klinických skúšaniach s kvetiapínom sa pozorovalo zvýšenie hladín triglyceridov, LDL a celkového cholesterolu a zníženie HDL cholesterolu (pozri časť 4.8). Zmeny hladín lipidov sa majú klinicky primerane zvládnuť.

Predĺženie QT intervalu

V klinických skúšaniach a použití v súlade s SPC (Súhrnom charakteristických vlastností lieku) nebolo užívanie kvetiapínu spojené s trvalým predĺžením absolútneho QT intervalu. Počas postmarketingového sledovania kvetiapínu sa však predĺženie QT intervalu pozorovalo v terapeutických dávkach (pozri časť 4.8) a pri predávkovaní (pozri časť 4.9). Tak ako pri iných antipsychotikách, pri predpísaní kvetiapínu je potrebná opatrnosť, keď sa predpisuje pacientom s kardiovaskulárnym ochorením alebo s predĺžením QT intervalu v rodinnej anamnéze. Taktiež je potrebná opatrnosť, keď sa kvetiapín užíva spoločne s liekmi, o ktorých je známe, že môžu predĺžiť QT interval alebo pri súbežnom podávaní s neuroleptikami, predovšetkým u starších pacientov, u pacientov s kongenitálnym dlhým QT intervalom, ako aj pri kongestívnom zlyhaní srdca, srdcovej hypertrofii, hypokaliémii alebo hypomagneziémii (pozri časť 4.5).

Kardiomyopatia a myokarditída

V klinických skúšaniach a v priebehu postmarketingovej praxe bola hlásená kardiomyopatia a myokarditída (pozri časť 4.8). U pacientov s podozrením na kardiomyopatiu alebo myokarditídu sa má zvážiť ukončenie liečby kvetiapínom.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

Závažné kožné nežiaduce reakcie (*Severe Cutaneous Adverse Reaction*, SCAR), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), akútnej generalizovanej

exantematózne pustulózy (AGEP), multiformného erytému (EM) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne, boli veľmi zriedkavo hlásené pri liečbe kvetiapiénom. SCAR sa bežne prejavujú jedným alebo viacerými nasledujúcimi príznakmi: rozsiahla kožná vyrážka, ktorá môže svrbieť alebo môže byť s pustulami, exfoliatívna dermatitída, horúčka, lymfadenopatia a možná eozinofília alebo neutrofília. Väčšina týchto reakcií sa objavila do 4 týždňov od začiatku liečby kvetiapiénom, niektoré reakcie DRESS sa vyskytli do 6 týždňov od začiatku liečby kvetiapiénom. Ak sa objavia príznaky a prejavy naznačujúce tieto závažné kožné reakcie, kvetiapín sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Ukončenie liečby

Po náhlom ukončení liečby kvetiapiénom boli popísané akútne príznaky z prerušenia liečby, ako sú insomnie, nauzea, bolesť hlavy, hnačka, vracanie, závrat a podráždenosť. Preto sa odporúča postupné znižovanie dávok lieku, ktoré má trvať najmenej jeden až dva týždne (pozri časť 4.8).

Starší pacienti so psychózou vzniknutou v súvislosti s demenciou

Kvetiapín nie je schválený na liečbu pacientov so psychózou vzniknutou v súvislosti s demenciou.

Pri liečbe niektorými atypickými antipsychotikami v randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických skúšaniach populácie s demenciou, sa pozoroval približne 3-násobne zvýšené riziko cerebrovaskulárnych nežiaducich udalostí. Mechanizmus tohto zvýšeného rizika nie je známy. Zvýšené riziko sa nedá vylúčiť ani pri iných antipsychotikách alebo pri inej populácii pacientov. Pri podávaní kvetiapínu pacientom s rizikovými faktormi pre vznik cievnej mozgovej príhody je potrebná zvýšená opatrnosť.

Pri metaanalýze atypických antipsychotík bolo zaznamenané, že starší pacienti so psychózou vzniknutou v súvislosti s demenciou majú zvýšené riziko úmrtia v porovnaní s placebom. V dvoch 10-týždňových placebom kontrolovaných štúdiách s kvetiapiénom v rovnakej populácii pacientov ($n = 710$); priemerný vek: 83 rokov (vekové rozpätie: 56 – 99 rokov) bola incidencia mortality u pacientov liečených kvetiapiénom 5,5 % v porovnaní s 3,2 % v skupine pacientov, ktorí dostávali placebo. Pacienti v tejto štúdii zomreli z rôznych príčin, ktoré sú obvyklé pre túto populáciu.

Starší pacienti s Parkinsonovou chorobou (PCH)/parkinsonizmom

V populačnej retrospektívnej štúdii s kvetiapiénom v liečbe pacientov so závažnou depresívnou poruchou sa zaznamenalo zvýšené riziko úmrtia počas užívania kvetiapínu u pacientov vo veku > 65 rokov. Toto zistenie sa nezaznamenalo, keď boli vyňatí z analýzy pacienti s PCH. Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní kvetiapínu starším pacientom s PCH.

Dysfágia

Dysfágia (pozri časť 4.8) sa hlásila v súvislosti s kvetiapiénom. Kvetiapín sa má používať s opatrnosťou u pacientov s rizikom aspiračnej pneumónie.

Zápcha a intestinálna obštrukcia

Zápcha predstavuje rizikový faktor pre intestinálnu obštrukciu. Zápcha a intestinálna obštrukcia sa hlásili v súvislosti s kvetiapiénom (pozri časť 4.8). Tieto zahŕňali aj fatálne hlásenia u pacientov s vyšším rizikom intestinálnej obštrukcie, vrátane tých, ktorí užívali súbežne viac liekov znižujúcich intestinálnu motilitu a/alebo nemuseli hlásiť príznaky zápch. Pacienti s intestinálnou obštrukciou/ileom sa majú liečiť so starostlivým sledovaním a na jednotke intenzívnej starostlivosti.

Venózna trombembólia (VTE)

Prípady venózne trombembólie (VTE) sa vyskytli po podaní antipsychotických liekov. Nakoľko pacienti liečení antipsychotikami majú často prítomné získané rizikové faktory na VTE, majú byť

všetky možné rizikové faktory VTE identifikované pred a počas liečby kvetiapiénom a majú sa prijať preventívne opatrenia.

Pankreatitída

V klinických skúšaníach a zo skúseností po uvedení lieku na trh bola hlásená pankreatitída. Z hlásení po uvedení lieku na trh vyplýva, že hoci nie pri všetkých, u mnohých pacientov boli prítomné faktory, o ktorých je známe, že sú spojené s rizikom vzniku pankreatitídy, ako sú zvýšenie triglyceridov (pozri časť 4.4), žlčové kamene a konzumácia alkoholu.

Dodatočná informácia

Údaje o kvetiapíne v kombinácii s divalproexom alebo lítiom na liečbu akútnych stredne ťažkých až ťažkých foriem manických epizód sú obmedzené; avšak kombinovaná liečba bola dobre tolerovaná (pozri časť 4.8 a 5.1). Údaje poukazujú na aditívny účinok v treťom týždni.

Nesprávne používanie a zneužívanie

Boli hlásené prípady nesprávneho používania a zneužívania. Pri predpisovaní kvetiapínu pacientom s anamnézou zneužívania alkoholu alebo drog je potrebná opatrnosť.

Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vzhľadom na primárne účinky kvetiapínu na centrálny nervový systém je potrebná zvýšená opatrnosť pri užívaní kvetiapínu v kombinácii s inými centrálnie pôsobiacimi liekmi a s alkoholom.

Kvetiapín sa má používať s opatnosťou v kombinácii so sérotonínergickými liekmi, ako sú inhibítory MAO, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) alebo tricyklické antidepresíva, pretože riziko vzniku sérotonínového syndrómu, potenciálne život ohrozujúceho stavu, je vyššie (pozri časť 4.4).

Opatrnosť je potrebná pri liečbe pacientov užívajúcich iné lieky s anticholínergickými (muskarínovými) účinkami (pozri časť 4.4).

Na metabolizme kvetiapínu sprostredkovanom cytochrómom P450 (CYP450) sa primárne podieľa enzým CYP3A4. V interakčnej štúdii so zdravými dobrovoľníkmi, kvetiapín (dávkovanie po 25 mg) súbežne podávaný s ketokonazolom, CYP3A4 inhibítorom spôsobil 5- až 8- násobné zvýšenie AUC kvetiapínu. Preto je kontraindikované súbežné podávanie kvetiapínu a inhibítorov CYP3A4. Takisto sa neodporúča konzumovať grapefruitovú šťavu počas liečby kvetiapiénom.

V klinických skúškach zameraných na sledovanie farmakokinetiky, v ktorých sa podávali opakované dávky kvetiapínu pred a počas liečby karbamazepínom (známy induktor pečenevých enzýmov), súbežne podaný karbamazepín výrazne zvýšil klírens kvetiapínu. Toto zvýšenie klírensu znižuje systémovú expozíciu kvetiapínu (stanovované pomocou AUC) priemerne na 13 % expozície pri podávaní kvetiapínu samostatne, hoci u niektorých pacientov sa pozorovalo ešte väčšie zníženie. V dôsledku tejto interakcie sa môžu objaviť nižšie plazmatické koncentrácie kvetiapínu, čo môže ovplyvniť účinnosť liečby kvetiapiénom. Súbežné podávanie kvetiapínu a fenytoínu (iný induktor mikrozomálnych enzýmov) zapríčinilo enormné zvýšenie klírensu kvetiapínu o približne 450 %.

Pacientom, ktorí užívajú induktory pečenejých enzýmov, sa má začať podávať kvetiapín iba v tom prípade, ak lekár zvaží, že prínos liečby kvetiapínom prevyší riziko z vysadenia induktora pečenejých enzýmov. Je dôležité, aby akákoľvek zmena v liečbe induktorom pečenejých enzýmov bola postupná, a ak je to potrebné, induktory pečenejých enzýmov sa majú vymeniť za neindukujúci liek (napr. valproát sodný) (pozri časť 4.4).

Pri súbežnom podávaní kvetiapínu a antidepresív - imipramínu (známy inhibítor CYP2D6) alebo fluoxetínu (známy inhibítor CYP3A4, CYP2D6), nebola farmakokinetika kvetiapínu významne ovplyvnená.

Farmakokinetika kvetiapínu nebola významne ovplyvnená súbežným podávaním iných antipsychotík - risperidónu alebo haloperidolu. Súbežné podávanie kvetiapínu a tioridazínu spôsobuje zvýšenie klírensu kvetiapínu približne o 70 %.

Farmakokinetika kvetiapínu nebola ovplyvnená pri súbežnom podávaní cimetidínu.

Farmakokinetika lítia nebola ovplyvnená, keď sa súbežne podával kvetiapín.

V šesťtyždňovej randomizovanej štúdii s lítiom súbežne podávaným s kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním oproti placebo súbežne podávanému s kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním u dospelých pacientov s akútnou mániou sa pozorovala vyššia incidencia extrapyramídových príhod (zvlášť tremor), somnolencie a zvyšovania hmotnosti v skupine s pridaným lítiom v porovnaní so skupinou s pridaným placebo (pozri časť 5.1).

Farmakokinetiky valproátu sodného a kvetiapínu sa pri súbežnom podaní neovplyvnili v klinicky významnej miere. Retrospektívna štúdia u detí a dospievajúcich, ktorí užívali valproát, kvetiapín alebo oboje, ukázala vyššiu incidencia leukopénie a neutropénie v skupine s kombinovanou liečbou oproti skupine s monoterapiou.

Formálne interakčné štúdie s bežne podávanými liekmi ovplyvňujúcimi kardiovaskulárny systém sa nevykonali.

Pri súbežnom užívaní kvetiapínu a liekov, o ktorých je známe, že môžu narušiť rovnováhu elektrolytov alebo predĺžiť QT interval je potrebná opatrnosť.

U pacientov, ktorí užívali kvetiapín, sa vyskytli v enzýmom značených imunologických testoch na metadón a tricyklické antidepresíva hlásenia o falošnej pozitivite. Odporúča sa potvrdiť otázky výsledky imunologického skríningu vhodnou chromatografickou technikou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Prvý trimester

Stredne veľké množstvo publikovaných údajov od gravidných žien vystavených účinku lieku (t. j. v rozmedzí 300 – 1 000 výsledkov gravidity), vrátane jednotlivých hlásení a niektorých observačných štúdií, nenaznačuje zvýšené riziko malformácií v dôsledku liečby. Avšak, na základe všetkých dostupných údajov, nie je možné vyvodiť definitívny záver. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Preto sa má kvetiapín používať počas gravidity len v prípade, že prínosy liečby prevážia potenciálne riziká.

Tretí trimester

U novorodencov, ktorí boli počas tretieho trimestra gravidity vystavení antipsychotikám (vrátane kvetiapínu) existuje riziko vzniku nežiaducich účinkov vrátane extrapyramídových príznakov a/alebo syndrómu z vysadenia, ktoré sa môžu líšiť závažnosťou a dĺžkou pretrvávania. Boli hlásené

prípady agitovanosti, hypertónie, hypotónie, trasu, somnolencie, respiračnej tiesne alebo problémov s výživou (kŕmením). Novorodenci majú byť preto starostlivo sledovaní.

Dojčenie

Na základe veľmi obmedzených údajov z publikovaných hlásení o vylučovaní kvetiapínu do ľudského materského mlieka, nebola miera vylučovania kvetiapínu pri terapeutických dávkach konzistentná.

Vzhľadom na nedostatok spoľahlivých údajov sa má o ukončení dojčenia či ukončení liečby

Kventiaxom rozhodnúť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku.

Fertilita

Účinky kvetiapínu na fertilitu u ľudí sa nehodnotili. Účinky spojené so zvýšenou hladinou prolaktínu sa pozorovali u potkanov, hoci nie sú priamo relevantné pre človeka (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na jeho primárne účinky na centrálny nervový systém môže mať kvetiapín vplyv na činnosti, ktoré si vyžadujú mentálnu ostražitosť. Preto sa majú pacienti upozorniť, aby neviedli vozidlá a neobsluhovali stroje, kým nevedia aká je ich individuálna reakcia na liek.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami pri liečbe kvetiapínom ($\geq 10\%$) sú somnolencia, závrat, bolesť hlavy, sucho v ústach, príznaky súvisiace s vysadením lieku, zvýšenie hladín sérových triglyceridov, zvýšenie celkového cholesterolu (hlavne LDL-cholesterolu), zníženie hladiny HDL cholesterolu, zvyšovanie hmotnosti, zníženie hemoglobínu a extrapyramídové príznaky.

V súvislosti s liečbou kvetiapínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR), vrátane Stevens-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxikkej epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS).

Výskyt nežiaducich reakcií spojených s užívaním kvetiapínu je uvedený v tabuľke (tabuľka 1) vo formáte odporúčanom „Council for International Organizations of Medical Sciences“ (CIOMS III Working Group; 1995).

Frekvencie nežiaducich účinkov sú zoradené nasledovne: veľmi časté ($> 1/10$), časté ($> 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($> 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($> 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie na liek spojené s liečbou kvetiapínom

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	
Veľmi časté:	zníženie hemoglobínu ²²
Časté:	leukopénia ^{1,28} , zníženie počtu neutrofilov, zvýšenie eozinofilov ²⁷
Menej časté:	trombocytopénia, anémia, zníženie počtu trombocytov ¹³ , neutropénia ¹
Zriedkavé	agranulocytóza ²⁶
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
Menej časté:	hypersenzitivita (vrátane kožných alergických reakcií)
Veľmi zriedkavé:	anafylaktická reakcia ⁵
<i>Poruchy endokrinného systému</i>	
Časté:	hyperprolaktinémia ¹⁵ , zníženie celkového T ₄ ²⁴ , zníženie voľného T ₄ ²⁴ , zníženie totálneho T ₃ ²⁴ , zvýšenie TSH ²⁴
Menej časté:	zníženie voľného T ₃ ²⁴ , hypotyreoidizmus ²¹
Veľmi zriedkavé:	neprimerané vylučovanie antidiuretického hormónu

<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
Veľmi časté:	zvýšenie hladín sérových triglyceridov ^{10,30} , zvýšenie celkového cholesterolu (predovšetkým LDL cholesterolu) ^{11,30} , zníženie HDL cholesterolu ^{17,30} , zvýšenie hmotnosti ^{8,30}
Časté:	zvýšená chuť do jedla, zvýšenie hladín glukózy až po hyperglykemické hladiny ^{6,30}
Menej časté:	hyponatriémia ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1,5} , zhoršenie existujúceho diabetu
Zriedkavé:	metabolický syndróm ²⁹
<i>Psychické poruchy</i>	
Časté:	abnormálne sny a nočné mory, samovražedné myšlienky a samovražedné správanie ²⁰
Zriedkavé:	somnambulizmus a s tým súvisiace reakcie, ako sú rozprávanie zo spánku a poruchy príjmu potravy súvisiace so spánkom
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Veľmi časté:	závrat ^{4,16} , bolesť hlavy, somnolencia ^{2,16} , extrapyramídové symptómy ^{1,21}
Časté:	dyzartria
Menej časté:	záchvaty ¹ , syndróm nepokojných nôh, tardívna dyskineza ^{1,5} , synkopa ^{4,16} , stav zmätenosti
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	
Časté:	tachykardia ⁴ , palpitácie ²³
Menej časté:	predĺženie QT intervalu ^{1,12,18} , bradykardia ³²
Neznáme:	kardiomyopatia, myokarditída
<i>Poruchy oka</i>	
Časté:	rozmazané videnie
<i>Poruchy ciev</i>	
Časté:	ortostatická hypotenzia ^{4,16}
Zriedkavé:	venózna tromboembólia ¹
Neznáme:	cievna mozgová príhoda ³³
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	
Časté:	dyspnoea ²³
Menej časté:	rinitída
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
Veľmi časté:	sucho v ústach
Časté:	dyspepsia, zápcha, vracanie ²⁵
Menej časté:	dysfágia ⁷
Zriedkavé:	pankreatitída ¹ , intestinálna obštrukcia/ileus
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	
Časté:	zvýšenie hladín sérových transamináz alanín aminotransferázy (ALT) ³ , zvýšenie hladín gama-GT ³ .
Menej časté:	zvýšenie hladín sérovej aspartátamino-transferázy (AST) ³
Zriedkavé:	žltáčka ⁵ , hepatitída
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
Veľmi zriedkavé:	angioedém ⁵ , Stevens-Johnsonov syndróm ⁵
Neznáme:	toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém, akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP), lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), kožná vaskulitída
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
Veľmi zriedkavé:	rabdomyolýza
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	
Menej časté:	retencia moču
<i>Stavy v gravidite, šestonedelí a perinatálnom období</i>	
Neznáme:	príznaky z prerušenia liečby u novorodenca ³¹
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	

Menej časté:	sexuálna dysfunkcia
Zriedkavé:	priapizmus, galaktorea, opuch prsníkov, menštruačné poruchy
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
Veľmi časté:	príznaky z prerušenia liečby (abstinenčné príznaky) ^{1,9}
Časté:	mierna asténia, periférny edém, podráždenosť, pyrexia
Zriedkavé:	neuroleptický malígny syndróm ¹ , hypotermia
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	
Zriedkavé:	zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi ¹⁴

- 1 Pozri časť 4.4.
- 2 Zvyčajne sa počas prvých dvoch týždňov liečby môže vyskytnúť ospalosť, ktorá pokračovaním liečby kvetiapiénom ustúpi.
- 3 U niektorých pacientov užívajúcich kvetiapín dochádzalo k asymptomatickému zvýšeniu (posun od normálnych hodnôt až do $> 3 \times \text{ULN}$ v ktoromkoľvek čase) sérových transamináz (ALT, AST) alebo gamaglutamyltranspeptidázy. Zvýšené hodnoty sa pri pokračujúcej liečbe obyčajne vrátili k normálu.
- 4 Kvetiapín môže, rovnako ako iné antipsychotiká, ktoré spôsobujú blokádu alfa-1-adrenergických receptorov, vyvolať ortostatickú hypotenziu spojenú so závratom, tachykardiou a u niektorých pacientov so synkopou, najmä v období úvodnej titrácie dávky (pozri časť 4.4).
- 5 Výpočet frekvencie pre tieto nežiaduce účinky bol robený len zo sledovania po uvedení na trh u kvetiapínu v liekovej forme s okamžitým uvoľňovaním.
- 6 Hladina glukózy v krvi nalačno $\geq 126 \text{ mg/dl}$ ($\geq 7,0 \text{ mmol/l}$) alebo $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 11,1 \text{ mmol/l}$) po jedle minimálne v jednom prípade.
- 7 Zvýšený výskyt dysfágie pri užívaní kvetiapínu v porovnaní s placebom bol pozorovaný len v klinických skúšaniach zameraných na bipolárnu depresiu.
- 8 Založené na $> 7 \%$ zvýšení hmotnosti zo základnej hodnoty. Vyskytuje sa najmä počas prvých týždňov liečby u dospelých.
- 9 V krátkodobých, placebom kontrolovaných, monoterapeutických klinických skúšaniach zameraných na zhodnotenie príznakov súvisiacich s vysadením lieku boli zaznamenané nasledovné príznaky: insomnie, nauzea, bolesť hlavy, hnačka, vracania, závrat a podráždenosť. Incidencia týchto reakcií sa po jednom týždni po vysadení výrazne znížila.
- 10 Triglyceridy $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 2,258 \text{ mmol/l}$) (pacienti ≥ 18 rokov) alebo $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1,694 \text{ mmol/l}$) (pacienti < 18 rokov), zaznamenané minimálne raz.
- 11 Cholesterol $\geq 240 \text{ mg/dl}$ ($\geq 6,2064 \text{ mmol/l}$) (pacienti ≥ 18 rokov) alebo $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 5,172 \text{ mmol/l}$) (pacienti < 18 rokov), zaznamenaný minimálne raz. Zvýšený LDL cholesterol $\geq 30 \text{ mg/dl}$ ($\geq 0,769 \text{ mmol/l}$) bol pozorovaný veľmi často. Priemerná zmena u pacientov, ktorým sa LDL cholesterol zvýšil bola $41,7 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1,07 \text{ mmol/l}$).
- 12 Pozri text nižšie.
- 13 Trombocyty $\leq 100 \times 10^9/\text{l}$ zaznamenané minimálne raz.
- 14 Založené na hlásení nežiaducich účinkov z klinických skúšaní zvýšenia kreatínfosfokinázy v krvi nesúvisiacej s neuroleptickým malígnym syndrómom.
- 15 Hladiny prolaktínu (pacienti > 18 rokov): $> 20 \mu\text{g/l}$ ($> 869,56 \text{ pmol/l}$), muži: $> 30 \mu\text{g/l}$ ($> 1304,34 \text{ pmol/l}$), ženy, kedykoľvek.
- 16 Môže spôsobiť pád.
- 17 HDL cholesterol: $< 40 \text{ mg/dl}$ ($1,025 \text{ mmol/l}$) muži; $< 50 \text{ mg/dl}$ ($1,282 \text{ mmol/l}$) ženy, kedykoľvek.
- 18 Incidencia u pacientov, ktorým sa zmenil QT interval z $< 450 \text{ ms}$ na $\geq 450 \text{ ms}$ s nárastom $\geq 30 \text{ ms}$. V placebom kontrolovaných skúšaniach s kvetiapiénom bola priemerná incidencia u pacientov, u ktorých bola zmena klinicky významná, rovnaká u kvetiapínu aj placeba.
- 19 Posun z $> 132 \text{ mmol/l}$ na $\leq 132 \text{ mmol/l}$ v najmenej jednom prípade.
- 20 Počas liečby kvetiapiénom a krátko po jej ukončení boli hlásené prípady samovražedných myšlienok a samovražedného správania (pozri časti 4.4 a 5.1).
- 21 Pozri časť 5.1.
- 22 Zníženie hemoglobínu na $\leq 13 \text{ g/dl}$ ($8,07 \text{ mmol/l}$) muži; $\leq 12 \text{ g/dl}$ ($7,45 \text{ mmol/l}$) ženy sa najmenej v jednom prípade vyskytlo u 11% pacientov liečených kvetiapiénom zo všetkých skúšaní, vrátane predĺženia po odslepení. U týchto pacientov bolo priemerné maximálne zníženie hladín hemoglobínu $-1,50 \text{ g/dl}$.
- 23 Tieto hlásenia sa často objavovali v spojení s tachykardiou, závratom, ortostatickou hypotenziou a/alebo súčasne prebiehajúcim ochorením srdca/dýchacích ciest.
- 24 Založené na zmene z normálnych hodnôt na potenciálne klinicky závažné hodnoty kedykoľvek vo všetkých skúšaniach. Zmena celkového T_4 , voľného T_4 , celkového T_3 a voľného T_3 sú definované ako $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) a zmena TSH je $> 5 \text{ mIU/l}$ kedykoľvek.
- 25 Založené na zvýšenom výskyte vracania u starších pacientov (≥ 65 rokov veku).
- 26 Posun v počte neutrofilov z východiskovej hodnoty $\geq 1,5 \times 10^9$ buniek/l na $< 0,5 \times 10^9$ buniek/l kedykoľvek počas liečby a na základe pacientov s ťažkou neutropéniou ($< 0,5 \times 10^9$ buniek/l) a infekciou počas všetkých klinických štúdií s kvetiapiénom (pozri časť 4.4).
- 27 Založené na zmene z normálnych hodnôt na potenciálne klinicky závažné hodnoty kedykoľvek vo všetkých skúšaniach. Zmeny v počte eozinofilov sú definované ako $> 1 \times 10^9$ buniek/l kedykoľvek.

- 28 Založené na posune z normálnej východiskovej k potenciálne klinicky významnej hodnote kedykoľvek vo všetkých skúškach. Posun v počte bielych krviniek (white blood cells WBC) je definovaný ako $\leq 3 \times 10^9$ buniek/l kedykoľvek.
- 29 Založené na hlásení nežiaducich účinkov metabolického syndrómu zo všetkých klinických skúšaniach s kvetiapiénom.
- 30 U niektorých pacientov sa v klinických skúšaniach pozorovalo zhoršenie viac ako jedného z metabolických faktorov, ako sú telesná hmotnosť, hladina glukózy a lipidov v krvi (pozri časť 4.4).
- 31 Pozri časť 4.6.
- 32 Môže sa objaviť na začiatku alebo tesne po začatí liečby a môže byť spojená s hypotenziou a/alebo synkopou. Frekvencia je stanovená na základe hlásení nežiaduceho účinku bradykardie a súvisiacich udalostí vo všetkých klinických skúšaniach s kvetiapiénom.
- 33 Na základe retrospektívnej nerandomizovanej epidemiologickej štúdie.

Pri užívaní neuroleptík boli zaznamenané prípady predĺženia QT intervalu, komorovej arytmie, náhleho nevysvetliteľného úmrtia, zastavenia činnosti srdca a *torsades de pointes*. Spomenuté nežiaduce účinky sú pre túto skupinu liečiv (neuroleptiká) spoločné.

Pediatrická populácia

Pri deťoch a dospievajúcich treba rátať s rovnakými nežiaducimi reakciami ako pri dospelých. Nasledujúce údaje zahŕňajú nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytujú s vyššou frekvenciou vo vekovej kategórii deti a dospievajúci (10 – 17 rokov) v porovnaní s dospelou populáciou alebo sa v dospelých populácii nezistili.

Výskyt nežiaducich účinkov je členený nasledovne: veľmi časté ($> 1/10$), časté ($> 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($> 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($> 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie na liek u detí a dospievajúcich spojené s liečbou kvetiapiénom, ktoré sa vyskytovali častejšie v porovnaní s dospelými pacientmi alebo nežiaduce reakcie na liek, ktoré sa u dospelých nezistili

<i>Poruchy endokrinného systému</i>	
Veľmi časté	zvýšenie hladín prolaktínu ¹
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
Veľmi časté:	zvýšená chuť do jedla
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Veľmi časté:	extrapyramídové symptómy ^{3, 4}
<i>Poruchy ciev</i>	
Veľmi časté	zvýšenie krvného tlaku ²
Časte	synkopa
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	
Časté:	rinitída
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
Veľmi časté	vracanie
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
Časté:	podráždenosť ³

- 1 Hladiny prolaktínu (pacienti vo veku < 18 rokov): $> 20 \mu\text{g/l}$ ($> 869,56 \text{ pmol/l}$) muži; $> 26 \mu\text{g/l}$ ($> 1\,130,428 \text{ pmol/l}$) ženy, kedykoľvek. Menej ako 1 % pacientov malo zvýšenú hladinu prolaktínu $> 100 \mu\text{g/l}$.
- 2 Založené na zmenách nad klinicky významné rozmedzia (prevzaté z kritérií *National Institutes of Health*) alebo nárast $> 20 \text{ mmHg}$ u systolického alebo $> 10 \text{ mmHg}$ u diastolického krvného tlaku zaznamenané kedykoľvek v dvoch krátkodobých (3- až 6-týždňových) placebom kontrolovaných skúšaniach u detí a dospievajúcich.
- 3 Poznámka: Frekvencia je porovnateľná s frekvenciou zaznamenanou u dospelých, ale podráždenosť môže u pediatrických pacientov súvisieť s odlišnými klinickými dôsledkami v porovnaní s dospelými.
- 4 Pozri časť 5.1

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Vo všeobecnosti boli hlásené tie prejavy a príznaky, ktoré vyplývajú zo zdôrazneného známeho farmakologického účinku lieku, ku ktorým patria ospalosť a útlm, tachykardia, hypotenzia a anticholínergické účinky.

Predávkovanie môže viesť k predĺženiu QT intervalu, záchvatom kŕčov, status epilepticus, rabdomyolýze, respiračnej depresii, retencii moču, zmätenosti, delíriu a/alebo nepokoju, kóme a úmrtiu. U pacientov s už existujúcim závažným kardiovaskulárnym ochorením je zvýšené riziko výskytu príznakov predávkovania (pozri časť 4.4 Ortostatická hypotenzia).

Liečba predávkovania

Kvetiapín nemá špecifické antidotum. V prípade ťažkej intoxikácie je možné uvažovať o použití viacerých liekov, odporúča sa intenzívna starostlivosť, vrátane zabezpečenia priechodnosti dýchacích ciest, dostatočnej ventilácie, prísunu kyslíka, pravidelného sledovania a podpory kardiovaskulárneho systému.

Na základe publikovanej literatúry pacientov s delíriom a agitáciou a zjavným anticholínergickým syndrómom je možné liečiť intravenóznym podaním fyzostigmínu 1 – 2 mg (za kontinuálneho monitorovania EKG). Tento postup sa neodporúča ako štandardná liečba vzhľadom na potenciálne negatívne účinky fyzostigmínu na vodivosť srdca. Fyzostigmín sa môže používať v prípade, keď nie sú prítomné EKG aberácie. Nepoužívajte fyzostigmín v prípade dysarytmií, blokády srdca akéhokoľvek stupňa alebo predĺženia QRS intervalu.

Kým prevencia absorpcie pri predávkovaní sa neskúmala, pri ťažkých intoxikáciách sa môže indikovať výplach žalúdka a ak je to možné, má sa vykonať počas jednej hodiny po požití. Je potrebné zvážiť podanie aktívneho uhlia.

V prípade predávkovania kvetiapínom sa má liečiť refraktérna hypotenzia vhodnými opatreniami, ako sú intravenózne tekutiny a/alebo sympatomimetiká. Adrenalinu a dopamínu je potrebné sa vyhnúť, pretože beta stimulácia môže prehĺbiť hypotenziu pri súčasnej kvetiapínom vyvolanej alfa blokáde. Starostlivý lekársky dohľad a sledovanie životných funkcií musí pokračovať až do úplného vyliečenia pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antipsychotiká. Diazepíny, oxazepíny a tiazepíny a oxepíny.
ATC kód: N05AH04.

Mechanizmus účinku

Kvetiapín je atypické antipsychotikum. Kvetiapín a aktívny ľudský plazmatický metabolit, norkvetiapín reagujú so širokým radom neurotransmitterových receptorov. Kvetiapín a norkvetiapín majú afinitu k serotonínovým (5-HT₂) a k dopamínovým D₁ a D₂ receptorom v mozgu. Klinické antipsychotické vlastnosti kvetiapínu v porovnaní s typickými antipsychotikami a jeho slabý extrapyramídový účinok (EPS) sa pripisujú práve kombinácii receptorového antagonizmu s vyššou selektivitou pre 5-HT₂ oproti D₂. Kvetiapín a norkvetiapín nemajú žiadnu zjavnú afinitu k benzodiazepínovým receptorom, majú však vysokú afinitu k histamínovým a adrenergickým α_1 -receptorom a strednú afinitu k adrenergickým α_2 -receptorom. Kvetiapín má slabú alebo nemá žiadnu afinitu k muskarínovým receptorom, zatiaľ čo norkvetiapín má strednú až vysokú afinitu k niekoľkým muskarínovým receptorom, čo možno vysvetliť anticholínergickými (muskarínovými) účinkami.

Inhibícia NET a parciálne agonistické pôsobenie norkvetiapínu na 5-HT_{1A} miestach môže prispievať k terapeutického účinku kvetiapínu ako antidepresíva.

Farmakodynamické účinky

Kvetiapín je účinný v testoch na zistenie antipsychotického účinku, akými sú napr. testy na podmienené obranné reflexy. Potláča tiež účinky dopamínových agonistov, čo sa dokázalo na základe behaviorálnych ako aj elektrofyziologických meraní a zvyšuje koncentráciu metabolitov dopamínu, čo je neurochemický index blokády D₂ receptorov.

V predklinických testoch určených na vyvolania extrapyramídového syndrómu sa kvetiapín nepodobá typickým antipsychotikám, má profil atypického antipsychotika. Pri dlhodobom podávaní kvetiapínu nevzniká hypersenzitivita dopamínových D₂ receptorov. Pri podávaní dávok, ktoré dostatočne blokujú D₂ receptory dochádza len k slabej katalepsii. Kvetiapín má pri dlhodobom podávaní selektívny účinok na limbický systém, pretože blokuje depolarizáciu mezolimbických neurónov, nepôsobí však na nigrostriatálne dopamínergické neuróny.

Pri akútnom a chronickom podávaní opiciam rodu *Cebus*, po predchádzajúcej senzibilizácii haloperidolom alebo bez neho, vykazuje kvetiapín minimálnu tendenciu k vyvolaniu dystonických reakcií (pozri časť 4.8).

Klinická účinnosť

Schizofrénia

V troch klinických skúšaniach kontrolovaných placebom, v ktorých sa pacientom so schizofréniou podávali rôzne dávky kvetiapínu, sa nezistili rozdiely v incidencii EPS medzi skupinami pacientov, ktorí dostávali kvetiapín a placebo alebo súbežne užívali anticholínergiká. Výsledky placebom kontrolovaných skúšok s fixnými dávkami kvetiapínu v rozmedzí od 75 do 750 mg/deň nepreukázali zvýšenie incidencie EPS alebo spotreby súbežne podávaných anticholínergík. Dlhodobá účinnosť kvetiapínu s okamžitým uvoľňovaním v prevencii schizofrenických relapsov sa v zaslepených klinických skúšaniach neoverovala. V otvorených skúšaniach s pacientmi so schizofréniou bol kvetiapín účinný v pretrvávaní klinického zlepšovania pri pokračujúcej liečbe u pacientov, u ktorých sa zlepšenie prejavilo na začiatku liečby, čo svedčí o dlhodobom terapeutickom účinku kvetiapínu.

Bipolárna porucha

V štyroch placebom kontrolovaných klinických skúšaniach, v ktorých sa hodnotil účinok kvetiapínu na liečbu stredne ťažkých až ťažkých foriem manických epizód v dávkach až do 800 mg denne (v dvoch štúdiách ako monoterapia a v dvoch ako prídavná terapia k lítiu alebo divalproexu) sa nezistil rozdiel medzi kvetiapínom a skupinami pacientov, ktorí dostávali placebo v incidencii EPS či nutnosti súbežne podávať anticholínergiká.

V dvoch klinických skúšaniach sa ukázalo, že kvetiapín je v monoterapii účinnejší ako placebo v liečbe stredne ťažkých až ťažkých foriem manických epizód, čo sa týka znižovania manických príznakov po 3 a 12 týždňoch liečby. Nie sú k dispozícii údaje z dlhodobého sledovania účinnosti kvetiapínu pri predchádzaní ďalším manickým alebo depresívnym epizódam. Údaje o súbežnom užívaní kvetiapínu a divalproexu alebo lítia počas 3- alebo 6-týždňovej liečby pri stredne ťažkých až ťažkých formách manických epizód sú obmedzené; zistilo sa však že kombinovaná liečba sa dobre znášala. Výsledky preukázali aditívny účinok v 3. týždni liečby. Druhé klinické skúšanie nepreukázalo aditívny účinok v 6. týždni liečby.

Priemerná dávka kvetiapínu u pacientov odpovedajúcich na liečbu bola v poslednom týždni liečby 600 mg denne a približne 85 % respondentov dostávalo dávku v rozmedzí 400 mg – 800 mg denne.

V 4 klinických skúšaniach trvajúcich 8 týždňov u pacientov so stredne ťažkými až ťažkými depresívnymi epizódami v rámci bipolárnej poruchy I alebo bipolárnej poruchy II bol kvetiapín s okamžitým uvoľňovaním v dávke 300 mg a 600 mg signifikantne účinnejší v porovnaní so skupinou pacientov liečenou placebom v rámci merateľných výsledkov: priemerné zlepšenie skóre MADRS pre odpoveď definovanú ako najmenej 50 % zlepšenie celkového skóre MADRS zo základnej hodnoty.

Nezistil sa rozdiel v rozsahu účinku medzi pacientmi užívajúcimi 300 mg kvetiapínu s okamžitým uvoľňovaním a tými, ktorí boli liečení dávkou 600 mg.

V pokračujúcej fáze týchto 2 skúšaní sa zistilo, že dlhodobá liečba pacientov odpovedajúcich na kvetiapín s okamžitým uvoľňovaním v dávke 300 alebo 600 mg bola efektívnejšia v porovnaní s liečbou placebom s ohľadom na depresívne príznaky, ale bez ohľadu na manické príznaky.

V dvoch klinických skúšaniach zameraných na prevenciu recidívy sa porovnávala účinnosť kvetiapínu v kombinácii so stabilizátormi nálady u pacientov s manickými, depresívnymi alebo zmiešanými epizódami, kombinácia s kvetiapínom preukázala lepšiu účinnosť ako monoterapia stabilizátormi nálady čo sa týka predĺženia času do návratu ochorenia ktorejkoľvek z porúch nálady (manickej, zmiešanej alebo depresívnej). Kvetiapín sa podával 2-krát denne v celkovej dávke 400 mg až 800 mg denne v kombinácii s lítiom alebo valproátom.

V šesťtýždňovej randomizovanej štúdii s lítiom súbežne podávaným s kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním oproti placebo súbežne podávanému s kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním u dospelých pacientov s akútnou mániou bol rozdiel v priemernom zlepšení YMRS (young mania rating scale) medzi skupinou s pridaným lítiom a skupinou s pridaným placebom 2,8 bodu a rozdiel v percente pacientov odpovedajúcich na liečbu (definované ako 50 % zlepšenie YMRS z východiskovej hodnoty) bolo 11 % (79 % v skupine s pridaným lítiom oproti 68 % v skupine s pridaným placebom).

V jednom dlhodobom klinickom skúšaní (do 2 rokov liečby), zameranom na hodnotenie prevencie rekurencie u pacientov s manickými, depresívnymi alebo zmiešanými epizódami, sa preukázal lepší účinok kvetiapínu, v porovnaní s placebom na predĺženie času do rekurencie ktorejkoľvek z náladových epizód (manickej, zmiešanej alebo depresívnej) u pacientov s bipolárnou poruchou typu I. Počet pacientov s náladovými epizódami bol 91 (22,5 %) v skupine s kvetiapínom, 208 (51,5 %) v placebom kontrolovanej skupine a 95 (26,1 %) v skupine liečenej lítiom. U pacientov, ktorí odpovedali na kvetiapín, pri porovnaní pokračujúcej liečby kvetiapínom so zmenou na liečbu lítiom, výsledky ukázali, že zmena na liečbu lítiom nesúvisí so zvýšením času do rekurencie náladových epizód.

Klinické skúšania preukázali, že kvetiapín je účinný pri schizofrénii a mánii, keď sa podáva dvakrát denne, hoci je farmakokinetický polčas kvetiapínu približne 7 hodín. Toto podporili aj výsledky skúšok pozitronovej emisnej tomografie (PET), ktoré ukázali, že účinok kvetiapínu na 5-HT₂ a D₂ receptory pretrváva 12 hodín. Bezpečnosť a účinnosť dávok vyšších ako 800 mg/deň sa nevyhodnocovali.

Klinická bezpečnosť

V krátkodobých placebom kontrolovaných klinických skúšaniach týkajúcich sa schizofrénie a bipolárnej mánie bol združený výskyt extrapyramídových príznakov podobný ako u placeba (schizofrénia: 7,8 % pri kvetiapíne a 8,0 % pri placebe; bipolárna mánia: 11,2 % pri kvetiapíne a 11,4 % pri placebe). Vyšší výskyt extrapyramídových symptómov sa pozoroval u pacientov liečených kvetiapínom v porovnaní s tými, ktorí sa liečili placebom v krátkodobých placebom kontrolovaných klinických skúšaniach s veľkou depresívnou poruchou a s bipolárnou depresiou. V krátkodobých placebom kontrolovaných klinických skúšaniach bipolárnej depresie bol združený výskyt extrapyramídových príznakov 8,9 % pri kvetiapíne a 3,8 % pri placebe. V krátkodobých placebom kontrolovaných klinických skúšaniach s monoterapiou týkajúcich sa veľkej depresívnej poruchy bol združený výskyt extrapyramídových príznakov 5,4 % pri kvetiapíne s predĺženým uvoľňovaním a 3,2 % pri placebe. V krátkodobom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní s monoterapiou u starších pacientov s veľkou depresívnou poruchou bol združený výskyt extrapyramídových príznakov 9,0 % pri kvetiapíne s predĺženým uvoľňovaním a 2,3 % pri placebe. V prípade bipolárnej depresie a rovnako v prípade veľkej depresívnej poruchy výskyt jednotlivých nežiaducich účinkov (napr. akatázie, extrapyramídovej poruchy, tremoru, dyskinézie, dystónie, nepokoja, samovoľných svalových kontrakcií a svalovej rigidity) v žiadnej zo skupín liečby nepresahoval 4 %.

V krátkodobom placebom kontrolovanom skúšaní, fixná dávka (50 mg/deň až 800 mg/deň) (v rozpätí od 3 do 8 týždňov), bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti u pacientov liečených kvetiapiénom v rozmedzí od 0,8 kg pri 50 mg dennej dávke až 1,4 kg pri 600 mg dennej dávke (s nižším prírastkom pri 800 mg dennej dávke), v porovnaní s 0,2 kg u pacientov užívajúcich placebo. Percento pacientov liečených kvetiapiénom, ktorí získali $\geq 7\%$ prírastku telesnej hmotnosti, bol v rozmedzí od 5,3 % pri 50 mg dennej dávke až 15,5 % pri 400 mg dennej dávke (s nižším prírastkom pri 600 mg a 800 mg dennej dávke) oproti 3,7 % pacientov užívajúcich placebo.

Šesťtýždňová randomizovaná štúdia s lítiom súbežne podávaným s kvetiapiénom s predĺženým uvoľňovaním oproti placebo súbežne podávanému s kvetiapiénom s predĺženým uvoľňovaním u dospelých pacientov s akútnou mániou naznačila, že kombinácia kvetiapiínu s predĺženým uvoľňovaním s lítiom vedie k častejším nežiaducim účinkom (63 % oproti 48 % v kombinácii kvetiapiínu s predĺženým uvoľňovaním s placebom). Výsledky hodnotenia bezpečnosti ukázali zvýšenú incidenciu extrapyramidových príznakov hlásených u 16,8 % pacientov v skupine s pridaným lítiom a 6,6 % v skupine s pridaným placebom, z ktorých väčšina pozostávala z tremoru hláseného u 15,6 % pacientov v skupine s pridaným lítiom a u 4,9 % v skupine s pridaným placebom. Incidencia somnolencie bola vyššia v skupine s kvetiapiénom s predĺženým uvoľňovaním s pridaným lítiom (12,7 %) v porovnaní so skupinou s kvetiapiénom s predĺženým uvoľňovaním s pridaným placebom (5,5 %). Navyše väčšie percento pacientov liečených v skupine s pridaným lítiom (8 %) zaznamenalo zvýšenie hmotnosti ($\geq 7\%$) na konci liečby v porovnaní s pacientmi v skupine s pridaným placebom (4,7 %).

Dlhodobejšie štúdie prevencie relapsu mali otvorenú liečbu (od 4 do 36 týždňov), počas ktorej boli pacienti liečení kvetiapiénom, nasledované randomizovaním ukončeného obdobia, počas ktorého boli pacienti randomizovaní do skupín kvetiapiínu alebo placebo. U pacientov, ktorí boli randomizovaní do skupiny kvetiapiínu, bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti počas otvorenej liečby 2,56 kg do 48. týždňa v randomizovanom období bol priemerný prírastok hmotnosti 3,22 kg v porovnaní so základnou hodnotou v otvorenej liečbe. U pacientov, ktorí boli randomizovaní do skupiny placebo, bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti počas otvorenej liečby 2,39 kg do 48. týždňa v randomizovanom období bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti 0,89 kg v porovnaní so základnou hodnotou v otvorenej liečbe.

V klinických skúšaniach kontrolovaných placebom u starších pacientov so psychózou súvisiacou s demenciou nebol výskyt cerebrovaskulárnych nežiaducich udalostí/100 pacientorokov u pacientov liečených kvetiapiénom vyšší ako u pacientov dostávajúcich placebo.

Vo všetkých krátkodobých placebom kontrolovaných monoterapeutických klinických skúšaniach u pacientov s východiskovým počtom neutrofilov $\geq 1,5 \times 10^9/l$ bola incidencia minimálne jedného prípadu počtu neutrofilov $< 1,5 \times 10^9/l$ u pacientov liečených kvetiapiénom 1,9 % v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo 1,5 %. Incidencia $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ bola rovnaká (0,2 %) u pacientov liečených kvetiapiénom ako u placebom kontrolovaných pacientov. Vo všetkých klinických skúšaniach (placebom kontrolovaných, otvorených, aktívne kontrolovaných) u pacientov s východiskovým počtom neutrofilov $\geq 1,5 \times 10^9/l$, incidencia minimálne jedného prípadu posunu počtu neutrofilov na $< 1,5 \times 10^9/l$ bola 2,9 % a na $< 0,5 \times 10^9/l$ bola 0,21 % u pacientov liečených kvetiapiénom.

Liečba kvetiapiénom bola spojená so znížením hladín hormónov štítnej žľazy súvisiacich s dávkou. Incidencia posunu v TSH bola 3,2 % pre kvetiapín oproti 2,7 % pre placebo. Incidencia recipročných, potenciálne klinicky významných posunov oboch T_3 alebo T_4 a TSH v týchto štúdiách bola zriedkavá a pozorované zmeny hladín hormónov štítnej žľazy nesúviseli s klinickou symptomatickou hypotyreózou.

Redukcia celkového a voľného T_4 bola najväčšia počas prvých šiestich týždňov liečby kvetiapiénom, v priebehu dlhodobej liečby nedošlo k jeho ďalšej redukcii. V približne 2/3 všetkých prípadov vysadenie liečby kvetiapiénom súviselo so zmenou účinkov na celkový a voľný T_4 , bez ohľadu na dobu trvania liečby.

Katarakta/zakalenie šošovky

V klinických skúšaniach, ktoré vyhodnocovali kataraktogénny potenciál kvetiapiínu (200 mg – 800 mg/deň) oproti risperidónu (2 mg – 8 mg) u pacientov so schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou, percento pacientov so zvýšeným stupňom zakalenia šošovky nebolo vyššie pri kvetiapíne (4 %) v porovnaní s risperidónom (10 %), u pacientov s expozíciou trvajúcou 21 mesiacov.

Pediatrická populácia

Klinická účinnosť

Účinnosť a bezpečnosť kvetiapiínu bola skúmaná v 3-týždňových placebom kontrolovaných skúšaniach zameraných na liečbu mánie (n = 284 pacientov vo veku 10 – 17 rokov). Asi 45 % pacientov malo ďalšiu diagnózu ADHD. Okrem toho sa uskutočnilo 6-týždňové placebom kontrolované skúšanie zamerané na liečbu schizofrénie (n = 222 pacientov vo veku 13 – 17 rokov). Z obidvoch skúšaní boli vylúčení pacienti, ktorí neodpovedali na liečbu kvetiapiénom. Liečba sa začala dávkou 50 mg/deň a 2. deň sa zvýšila na 100 mg/deň; následne sa titrovala na cieľovú dávku (pri mánii 400 mg – 600 mg/deň; pri schizofrénii 400 mg – 800 mg/deň) so zvyšovaním o 100 mg/deň a podávala sa denne v dvoch alebo troch rozdelených dávkach.

V štúdií zameranej na liečbu mánie bol rozdiel priemernej zmeny LS od východiskovej hodnoty v celkovom skóre YMRS (aktívna liečba mínus placebo) -5,21 pre kvetiapín 400 mg/deň a -6,56 pre kvetiapín 600 mg/deň. Podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu (zlepšenie YMRS ≥ 50 %) pre kvetiapín 400 mg/deň bol 64 %; pre kvetiapín 600 mg/deň bol 58 % a pre skupinu, ktorej bolo podávané placebo 37 %.

V štúdií zameranej na liečbu schizofrénie bol rozdiel priemernej zmeny LS od východiskovej hodnoty v celkovom skóre PANSS (aktívna liečba mínus placebo) -8,16 pre kvetiapín 400 mg/deň a -9,29 pre kvetiapín 800 mg/deň. Ani nízka (400 mg/deň) a ani vysoká (800 mg/deň) dávka kvetiapiínu nepreukazovala lepšie výsledky ako placebo, vzhľadom na podiel pacientov, u ktorých sa dosiahlo zlepšenie zdravotného stavu, definované ako pokles o ≥ 30 % oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre PANSS. Vyššie dávky mali za následok nižší podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu v číselnom vyjadrení v prípade mánie, ako aj schizofrénie.

V tretej krátkodobej placebom kontrolovanej klinickej štúdií s kvetiapiénom s predĺženým uvoľňovaním v monoterapii v pediatrickej populácii (vo veku 10 až 17 rokov) s bipolárnou depresiou nebola preukázaná účinnosť.

V tejto vekovej skupine nie sú k dispozícii údaje o účinku udržiavacej liečby alebo o prevencii recidívy.

Klinická bezpečnosť

V krátkodobých pediatrických skúšaniach s kvetiapiénom opísaných vyššie bola frekvencia EPS v aktívnom ramene vs. placebo 12,9 % vs. 5,3 % v skúšaní so schizofréniou; 3,6 % vs. 1,1 % v skúšaní s bipolárnou mániou a 1,1 % vs. 0 % v skúšaní s bipolárnou depresiou. Frekvencia nárastu hmotnosti ≥ 7 % v porovnaní s východiskovou hodnotou bola v aktívnom ramene vs. placebo 17 % vs. 2,5 % v skúšaní so schizofréniou a bipolárnou mániou a 13,7 % vs. 6,8 % v skúšaní s bipolárnou

depressiou. Frekvencia príhod súvisiacich so samovraždou bola v aktívnom ramene vs. placebo 1,4 % vs. 1,3 % v skúšaní so schizofréniou, 1,0 % vs. 0 % v skúšaní s bipolárnou mániou a 1,1 % vs. 0 % v skúšaní s bipolárnou depressiou. Počas predĺženej poliečebnej sledovacej fázy štúdie s bipolárnou depressiou boli dve dodatočné udalosti súvisiace so samovraždou u dvoch pacientov; jeden z týchto pacientov bol na kvetiapíne v čase udalosti.

Dlhodobá bezpečnosť

26-týždňová otvorená rozšírená fáza akútnych skúšaní (n = 380 pacientov) s kvetiapínom dávkovaným flexibilne v rozmedzí 400 mg – 800 mg/deň poskytli ďalšie informácie týkajúce sa bezpečnosti. Zvýšenie krvného tlaku sa hlásilo v pediatrickej populácii a zvýšená chuť do jedla, extrapyramídové príznaky a zvýšenie sérových hladín prolaktínu sa hlásili častejšie u pediatrických pacientov ako u dospelých (pozri časti 4.4 a 4.8). Čo sa týka nárastu hmotnosti, po korekcii na normálny rast v priebehu dlhšieho času, bol vzostup najmenej 0,5 smerodajnej odchýlky od východiskovej hodnoty “Body Mass Index” (BMI) pokladaný za klinicky významnú zmenu; 18,3 % pacientov liečených kvetiapínom v čase najmenej 26 týždňov zodpovedalo tomuto kritériu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Kvetiapín sa po perorálnom podaní dobre vstrebáva a extenzívne sa metabolizuje. Biologická dostupnosť kvetiapínu nie je výrazne ovplyvnená jedlom. Maximálne rovnovážne molárne koncentrácie aktívneho metabolitu norkvetiapínu predstavujú 35 % koncentrácie kvetiapínu. Kvetiapín a norkvetiapín majú v rámci schváleného dávkovacieho rozpätia lineárnu farmakokinetiku.

Distribúcia

Približne 83 % kvetiapínu sa viaže na plazmatické proteíny.

Biotransformácia

Kvetiapín sa extenzívne metabolizuje v pečeni. Po podaní rádioaktívne značeného kvetiapínu je možné v moči alebo v stolici nájsť menej ako 5 % pôvodnej zlúčeniny v nezmenenej forme. V podmienkach *in vitro* sa ukázalo, že hlavným enzýmom, ktorý sa podieľa na metabolizme kvetiapínu sprostredkovanom cytochrómom P450, je CYP3A4. Norkvetiapín sa tvorí a vylučuje najmä pomocou CYP3A4.

Približne 73 % rádioaktívne označeného lieku sa vylúči močom a 21 % stolicou.

Kvetiapín a niektoré jeho metabolity (vrátane norkvetiapínu) sú *in vitro* slabými inhibítormi ľudského cytochrómu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4. *In vitro* CYP inhibícia sa pozoruje pri koncentráciách približne 5 – 50-krát vyšších, ako sú koncentrácie dosiahnuté u človeka pri dávkovom rozmedzí od 300 mg do 800 mg denne. Na základe výsledkov týchto *in vitro* prác sa zdá nepravdepodobné, že by súbežné podávanie kvetiapínu a iných liečiv viedlo ku klinicky významnej liekovej inhibícii metabolizmu druhého lieku, ktorý je tiež sprostredkovaný cytochrómom P450. Zo štúdií na zvieratách sa javí, že kvetiapín môže indukovať enzýmy cytochrómu P450. V špecifickej interakčnej štúdii so psychotickými pacientmi sa však nezistilo žiadne zvýšenie aktivity cytochrómu P450 po podaní kvetiapínu.

Eliminácia

Polčas rozpadu kvetiapínu je približne 7 hodín a norkvetiapínu je približne 12 hodín.

Priemerná molárna frakcia dávky voľného kvetiapínu a aktívneho metabolitu v ľudskej plazme norkvetiapínu je < 5 % vylučovaná močom.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

Kinetika kvetiapínu nie je rozdielna u mužov a žien.

Starší ľudia

Priemerná hodnota klírensu kvetiapínu u starších ľudí je o približne 30 – 50 % nižšia ako u dospelých vo veku 18 – 65 rokov.

Porucha funkcie obličiek

U osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min/1,73 m²) je stredný plazmatický klírens kvetiapínu asi o 25 % nižší, ale individuálne hodnoty klírensu sú v rozmedzí hodnôt pre zdravých jedincov.

Porucha funkcie pečene

Priemerný plazmatický klírens kvetiapínu sa znižuje o približne 25 % u osôb so známou poruchou funkcie pečene (stabilná alkoholická cirhóza). Keďže sa kvetiapín extenzívne metabolizuje v pečeni, očakávajú sa zvýšené plazmatické hladiny u ľudí s poruchou funkcie pečene. U týchto pacientov môže byť nevyhnutná úprava dávkovania (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje sa získali od 9 detí vo veku od 10 – 12 rokov a od 12 dospievajúcich, ktorí boli na udržiavacej liečbe 400 mg kvetiapínu dvakrát denne. V rovnovážnom stave boli dávkovo normalizované plazmatické koncentrácie materskej látky, kvetiapínu, u pediatrických pacientov (vo veku 10 – 17 rokov) vo všeobecnosti podobné ako u dospelých, aj keď C_{max} bolo u detí na hornej hranici rozmedzia pozorovaného u dospelých. AUC a C_{max} aktívneho metabolitu, norkvetiapínu, bolo vyššie o 62 % (AUC) a o 49 % u detí (10 – 12 rokov) a o 28 % a o 14 % u dospievajúcich (13 – 17 rokov) v porovnaní s dospelými.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V niekoľkých *in vitro* a *in vivo* štúdiách sa nedokázala genotoxicita. Pri podávaní klinicky významných dávok laboratórnym zvieratám sa zistili nasledovné odchýlky, ktoré sa však v dlhodobých klinických štúdiách nepotvrdili.

U potkanov sa pozorovalo ukladanie pigmentu do tkaniva štítnej žľazy; u opíc rodu *Cynomolgus* sa pozorovala hypertrofia tyreoidálnych folikulárných buniek, zníženie plazmatických hladín T₃, znížená koncentrácia hemoglobínu, červených a bielych krviniek. U psov sa pozoroval zákal šošovky a katarakta (pozri časť 5.1 *Katarakta/zakalenie šošovky*).

V štúdiu embryofetálnej toxicity u králikov bola zvýšená fetálna incidencia karpálnej/tarzálnej flexúry. Tento efekt sa objavil v prítomnosti zjavných účinkov u matky, ako je zníženie prírastku telesnej hmotnosti. Tieto účinky boli viditeľné pri rovnakých alebo mierne vyšších maternálnych hladinách expozície, ako u človeka pri maximálnej terapeutickej dávke. Význam tohto zistenia pre človeka nie je známy.

V štúdiu fertility u potkanov sa pozorovalo marginálne zníženie plodnosti samcov a pseudogravidita, zdĺhavé diestrálne obdobie, predĺžený prekoitálny interval a znížený počet gravidít. Tieto účinky sú spojené so zvýšenými hladinami prolaktínu a nie sú priamo relevantné pre človeka kvôli rozdielom v hormonálnej kontrole reprodukcie u jednotlivých druhov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tabliet:

monohydrát laktózy
dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého
mikrokryštalická celulóza

povidón
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)
stearát horečnatý

Obalová vrstva:

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
makrogol 4000
žltý oxid železitý (E172) – iba v 25 mg a 100 mg tabletách
červený oxid železitý (E172) – iba v 25 mg tabletách

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

HDPE obal na tablety:

Čas použiteľnosti po prvom otvorení je 3 mesiace.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (PVC/Alu): 6 (iba 25 mg tablety), 10, 20, 30, 30 x 1, 50, 60, 90, 98, 100, 100 x 1, 120 (iba 150 mg a 300 mg tablety), 180 (iba 150 mg and 300 mg tablety) alebo 240 (iba 150 mg a 300 mg tablety) tabliet v škatuľke.

Polyetylénový (HDPE) obal: 250 tabliet (iba 100 mg a 200 mg) v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Kventiax 25 mg – 68/0264/07-S
Kventiax 100 mg – 68/0265/07-S
Kventiax 150 mg – 68/0266/07-S
Kventiax 200 mg – 68/0267/07-S
Kventiax 300 mg – 68/0268/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. júla 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. septembra 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).