

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Derin 25 mg filmom obalené tablety
Derin 100 mg filmom obalené tablety
Derin 200 mg filmom obalené tablety
Derin 300 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Každá 25 mg filmom obalená tableta obsahuje 25 mg kvetiapínu (ako kvetiapíniumfumarát)
Každá 100 mg filmom obalená tableta obsahuje 100 mg kvetiapínu (ako kvetiapíniumfumarát)
Každá 200 mg filmom obalená tableta obsahuje 200 mg kvetiapínu (ako kvetiapíniumfumarát)
Každá 300 mg filmom obalená tableta obsahuje 300 mg kvetiapínu (ako kvetiapíniumfumarát)

Pomocné látky so známym účinkom: monohydrát laktózy a oranžová žlt' (E110)
Každá 25 mg filmom obalená tableta obsahuje 7,00 mg monohydrátu laktózy a 0,003 mg farbiva oranžová žlt' (E110)
Každá 100 mg filmom obalená tableta obsahuje 28,00 mg monohydrátu laktózy
Každá 200 mg filmom obalená tableta obsahuje 56,00 mg monohydrátu laktózy
Každá 300 mg filmom obalená tableta obsahuje 84,00 mg monohydrátu laktózy

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Derin 25 mg filmom obalené tablety: broskyňovo žlté, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s priemerom 5,7 mm.
Derin 100 mg filmom obalené tablety: žlté, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane, priemerom 9,1 mm.
Derin 200 mg filmom obalené tablety: biele, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane, s priemerom 12,1 mm.
Derin 300 mg filmom obalené tablety: biele, oválne, bikonvexné, filmom obalené tablety, s deliacou ryhou na jednej strane

100, 200 a 300 mg tablety sa dajú rozdeliť na dve rovnaké polovice

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Derin sa používa na:

- liečbu schizofrénie
- liečbu bipolárnej poruchy:
 - na liečbu stredne ťažkých až ťažkých foriem manických epizód v rámci bipolárnej poruchy.
 - na liečbu veľkých depresívnych epizód v rámci bipolárnej poruchy.

- na prevenciu rekurencie manických alebo depresívnych epizód u pacientov s bipolárnou poruchou, ktorí predtým reagovali na liečbu kvetiapiénom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pre každú indikáciu existuje odlišná dávkovacia schéma. Preto je nutné zabezpečiť, aby boli pacientom podané jasné informácie o vhodnom dávkovaní pre ich ochorenie.

Dávkovanie

Dospelí

Liečba schizofrénie

Derin sa má užívať 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 4 dňa sa má vytitrovať účinná dávka, ktorá je zvyčajne v rozmedzí 300 – 450 mg/deň. Dávku je možné v závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti jednotlivého pacienta upraviť v rozmedzí od 150 do 750 mg/deň..

Liečba stredne ťažkých až ťažkých foriem manických epizód bipolárnej poruchy

Derin sa má užívať dvakrát denne na liečbu manických epizód spájaných s bipolárnou poruchou. 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). Ďalšia úprava dávkovania sa má vykonávať postupným zvyšovaním dennej dávky nie viac ako o 200 mg/deň, až do dosiahnutia celkovej dennej dávky 800 mg denne na 6. deň.

Dávka sa môže v závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti jednotlivého pacienta upraviť v rozmedzí od 200 do 800 mg/deň. Účinná dávka je zvyčajne v rozmedzí 400 – 800 mg/deň.

Liečba veľkých depresívnych epizód pri bipolárnej poruche

Derin sa má podávať jedenkrát denne pred spaním. Celková denná dávka počas prvých štyroch dní 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 skúšaní sa nepozoroval ďalší úžitok liečby v skupine užívajúcej 600 mg v porovnaní so skupinou užívajúcou 300 mg (pozri časť 5.1). Pre niektorých pacientov môže byť prínosom dávka 600 mg. Liečbu dávkami vyššími ako 300 mg majú začať lekári so skúsenosťou s liečbou bipolárnej poruchy. U niektorých pacientov, vzhľadom na toleranciu liečby, klinické skúšania potvrdili, že je možné zvážiť redukciu dávky na 200 mg.

Prevencia rekurencie v rámci bipolárnej poruchy

Na prevenciu rekurencie manických, zmiešaných alebo depresívnych epizód v rámci bipolárnej poruchy, pacienti, ktorí reagovali na akútnu liečbu bipolárnej poruchy majú pokračovať v liečbe rovnakými dávkami lieku. Dávka sa môže individuálne upraviť v závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti jednotlivého pacienta v rozmedzí 300 až 800 mg/ deň, podávanú dvakrát denne. Je dôležité, aby sa pri udržiavacej liečbe používala najnižšia účinná dávka.

Starší pacienti

Tak ako iné antipsychotiká, aj kvetiapín sa má u starších pacientov podávať s opatnosťou, predovšetkým v období úvodného stanovenia dávky. Dávku kvetiapínu je potrebné zvyšovať pomaly a celková denná dávka má byť nižšia ako u mladších pacientov v závislosti od klinickej reakcie a znášanlivosti lieku pacientom. Stredná hodnota plazmatického klirensu kvetiapínu je u starších pacientov v porovnaní s mladšími o 30 až 50% nižšia.

Účinnosť a bezpečnosť nebola skúmaná u pacientov starších 65 rokov s depresívnymi epizódami v rámci bipolárnej poruchy.

Pediatrická populácia

Derin sa neodporúča podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, nakoľko údaje o jeho používaní v tejto vekovej skupine sú nedostatočné. Dostupné informácie z klinických, placebom kontrolovaných skúšaní, sú uvádzané 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 Derin podávať so zvýšenou opatrnosťou pacientom s poškodením pečene, predovšetkým v období úvodného stanovenia dávky. Pacienti so známou poruchou funkcie pečene majú začať liečbu dávkou 25 mg/deň. Dávka sa môže zvyšovať denne o 25-50 mg/deň, až do dosiahnutia účinnej dávky, v závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti individuálneho pacienta.

Spôsob podávania

Derin sa môže užívať samostatne alebo s jedlom.

4.3 Kontraindikácie

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

Kontraindikované je súbežné podávanie inhibítorov cytochrómu P450 3A4, akými sú inhibítory HIV-proteázy, azolové antimykotiká, erytromycín, klaritromycín a nefazodón (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nakoľko Derin má viacero indikácií, je potrebné vziať do úvahy jeho bezpečnostný profil s ohľadom na diagnózu každého pacienta a podanej dávky.

Pediatrická populácia

Derin sa nemá používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov pre nedostatok údajov pre túto vekovú skupinu. Klinické štúdie s kvetiapiénom ukázali, že okrem známeho bezpečnostného profilu zisteného u dospelých (pozri časť 4.8), niektoré nežiaduce účinky sa vyskytli vo vyššej frekvencii u detí a dospievajúcich v porovnaní s dospelými (zvýšená chuť do jedla, zvýšenie prolaktínu v sére, vracanie, nádcha a synkopa), alebo môžu mať rôzne dôsledky u detí a dospievajúcich (extrapyramídové symptómy a podráždenosť) a zistil sa jeden nežiaduci účinok, ktorý sa predtým nevyskytol v štúdiách u dospelých (zvýšenie krvného tlaku). U detí a dospievajúcich sa tiež pozorovali zmeny testov na funkciu štítnej žľazy.

Okrem toho dlhodobé dôsledky z hľadiska bezpečnosti liečby kvetiapiénom na rast a dospievanie neboli sledované dlhšie ako 26 týždňov. Dlhodobý vplyv na kognitívny a behaviorálny vývoj nie je známy.

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní u detských a dospievajúcich pacientov bol kvetiapín spojený so zvýšeným výskytom extrapyramídových symptómov (EPS) v porovnaní s placebom u pacientov liečených na schizofréniu, bipolárnu mániu a bipolárnu depresiu (pozri časť 4.8).

Samovražda/samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie

Depresia pri bipolárnej poruche sa spája so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodzovania a samovraždy (udalosti, súvisiace so samovraždou). Toto riziko pretrváva až do nástupu zjavnej remisie. Nakoľko k zlepšeniu nemusí dôjsť počas prvých niekoľkých alebo viacerých týždňoch liečby, pacienti musia byť starostlivo monitorovaní, až kým nenastane zlepšenie.

Vo všeobecnosti klinické skúsenosti ukazujú, že riziko samovraždy sa môže zvýšiť v skorých štádiách zotavovania.

Iné psychické stavy, na liečbu ktorých bol kvetiapín predpísaný, sa môžu tiež spájať so zvýšeným rizikom suicidálneho správania. Okrem toho, tieto stavy môžu byť spojené s veľkou depresívnou poruchou. Rovnaké opatrenia dodržiavané pri liečbe pacientov s veľkou depresívnou poruchou majú byť dodržiavané aj pri liečbe pacientov s inými psychiatrickými poruchami.

Pacienti s anamnézou suicidálnych príhod alebo významnými prejavmi samovražedných myšlienok pred začatím liečby, majú väčšie riziko samovražedných myšlienok alebo samovražedných pokusov, a preto majú byť starostlivo sledovaní počas liečby. Meta-analýza placebom kontrolovaných klinických skúšaní antidepresívnych liekov u dospelých pacientov so psychiatrickými poruchami ukázala zvýšené riziko samovražedného správania s antidepresívami v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov.

Pacientov, obzvlášť s vysokým rizikom suicidálnych myšlienok, je potrebné hlavne na začiatku liečby a po zmene dávkovania starostlivo monitorovať.

Pacienti (a ich opatrovatelia) majú byť upozornení na potrebu sledovania výskytu klinického zhoršenia, samovražedného správania alebo myšlienok a neobyčajných zmien v správaní a vyhľadať lekársku pomoc hneď, ako sa tieto príznaky objavia.

V krátkodobých, placebom kontrolovaných, klinických štúdiách u pacientov s epizódami veľkej depresie pri bipolárnej poruche bolo u mladých pacientov (mladších ako 25 rokov), ktorí boli liečení kvetiapínom, zvýšené riziko pokusov o samovraždu v porovnaní s tými, ktorí dostávali placebo (3,0 % vs 0 %, v uvedenom poradí). Retrospektívna štúdia kvetiapínu na liečbu pacientov s veľkou depresívnou poruchou preukázala zvýšené riziko sebapoškodzovania a samovraždy u pacientov vo veku 25 až 64 rokov bez sebapoškodzovania v anamnéze počas užívania kvetiapínu s inými antidepresívami.

Metabolické riziko

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

Extrapyramídové príznaky

V placebom kontrolovaných klinických skúšaníach s dospelými, bol kvetiapín spojený so zvýšeným výskytom extrapyramídových symptómov (EPS) v porovnaní s placebom u pacientov liečených na veľké depresívne epizódy v rámci bipolárnej poruchy (pozri časti 4.8 a 5.1).

Užívanie kvetiapínu sa dáva do súvisu so vznikom akatízie, pre ktorú je charakteristický subjektívne nepríjemný alebo tiesnivý nepokoj a potreba byť v pohybe, ktorú často sprevádza neschopnosť pokojne sedieť alebo stáť. Tieto prejavy sa najčastejšie vyskytujú počas prvých týždňov liečby. U pacientov, u ktorých sa rozvinú tieto príznaky, môže mať zvyšovanie dávky škodlivé účinky.

Tardívna dyskinéza

Ak sa objavia príznaky a symptómy tardívnej dyskinézy, je potrebné zvážiť zníženie dávky, alebo prerušenie liečby kvetiapiénom. Po prerušení liečby sa môžu symptómy tardívnej dyskinézy zhoršiť alebo dokonca rozvinúť (pozri časť 4.8).

Ospalosť a závraty

Liečba kvetiapiénom je spojená so somnolenciou a podobnými symptómami 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 prvých 2 týždňov od začiatku somnolencie alebo pokiaľ sa symptómy nezlepšia a pokiaľ je potrebné zvážiť ukončenie liečby.

Ortostatická hypotenzia

Liečba kvetiapiénom sa dáva do súvisu s ortostatickou hypotenziou a so závratmi s ňou spojenými (pozri časť 4.8), ktorých výskyt bol podobne ako v prípade somnolencie zaznamenaný zvyčajne počas začiatočného obdobia titrovania dávky. To môže zvyšovať výskyt náhodných úrazov (pádov), a to najmä u starších pacientov. Preto sa má pacientom odporúčať zvýšená opatnosť, kým si na možné účinky liečby zvyknú.

Zvýšená opatnosť je potrebná pri podávaní kvetiapiínu pacientom so známymi kardiovaskulárnymi a cerebrálnymi ochoreniami alebo s inými ochoreniami, ktoré predisponujú ku 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 liečených kvetiapiénom bol zistený syndróm spánkového apnoe. Kvetiapiín by sa mal podávať s opatnosťou u pacientov, ktorí užívajú sedatíva tlmiace centrálny nervový systém a ktorí majú v anamnéze spánkové apnoe alebo sú ohrození spánkovým apnoe, ako sú pacienti s nadváhou/obezitou alebo sú muži.

Záchvaty

V kontrolovaných klinických skúšaní nebol zistený rozdiel vo výskyte záchvatov medzi pacientmi liečenými kvetiapiénom a tými, ktorým sa podávalo placebo. O výskyte záchvatov u pacientov so záchvatovou poruchou v anamnéze nie sú k dispozícii žiadne údaje. Rovnako ako pri iných antipsychotikách sa odporúča venovať zvýšenú pozornosť pri liečbe tých pacientov, ktorí udávajú výskyt záchvatov svalových kŕčov v anamnéze (pozri časť 4.8).

Neuroleptický malígny syndróm

Neuroleptický malígny syndróm súvisí s antipsychotickou liečbou vrátane kvetiapiínu (pozri časť 4.8). Klinické prejavy zahŕňajú hypertermiu, zmenu psychického stavu, svalovú rigiditu, vegetatívnu nestabilitu a zvýšenie kreatínfosfokinázy. V týchto prípadoch je treba terapiu kvetiapiénom prerušiť a začať vhodnú liečbu.

Sérotonínový syndróm

Súbežné podávanie Derinu a iných sérotonergných látok, ako sú inhibítory MAO, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI) alebo tricyklické antidepresíva, môže viesť k sérotonínovému syndrómu, potenciálne život ohrozujúcemu stavu (pozri časť 4.5).

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

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

Ťažká neutropénia a agranulocytóza

V klinických skúšaníach s kvetiapínom bol hlásený výskyt ťažkej neutropénie (počet neutrofilov $<0,5 \times 10^9/l$). Väčšina prípadov ťažkej neutropénie sa vyskytla počas prvých dvoch mesiacov od začiatku liečby s kvetiapínom. Súvislosť s dávkou lieku nebola potvrdená. Na základe postmarketingových skúseností boli niektoré prípady fatálne. Možnými rizikovými faktormi pre vznik neutropénie sú: preexistujúci nízky počet bielych krviniek 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 potrebné 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/symptómov, ktoré sa zhodujú s agranulocytózou alebo infekciou (napr. horúčka, slabosť, letargia alebo bolesť v hrdle), kedykoľvek počas liečby kvetiapínom. 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.

Anticholinergné (muskarínové) účinky

Norkvetiapín, ako aktívny metabolit kvetiapínu, má strednú až silnú afinitu k niektorým podtypom muskarínových receptorov. Prispieva to k výskytu nežiaducich reakcií, ktoré odrážajú anticholinergné účinky pri podaní odporúčanej dávky kvetiapínu, pri súbežnom použití s inými liečivami s anticholinergnými účinkami a v prípade predávkovania. Kvetiapín sa má používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí užívajú lieky s anticholinergnými (muskarínovými) účinkami. Kvetiapín sa má používať s opatrnosťou u pacientov s aktuálnou diagnózou alebo s anamnézou retencie moču, s klinicky závažnou hypertrofiou prostaty, obštrukciou čriev, alebo s podobnými stavmi, zvýšeným vnútroočným tlakom alebo glaukómom s úzkym uhlom (pozri časti 4.5, 4.8, 5.1 a 4.9).

Interakcie

Pozri tiež časť 4.5.

Súbežné užívanie kvetiapínu so silnými induktormi pečeneých enzýmov, akými sú karbamazepín alebo fenytoín, značne znižuje plazmatické koncentrácie kvetiapínu, čo môže ovplyvniť účinnosť terapie s kvetiapínom. Pacientom, ktorí užívajú induktory pečeneých enzýmov, je možné nasadiť liečbu s kvetiapínom iba v tom prípade, ak lekár rozhodne že prínos liečby kvetiapínom prevýši možné riziko z vysadenia liečby induktorom pečeneých enzýmov. Je dôležité, aby akákoľvek zmena v liečbe induktormi pečeneých enzýmov bola postupná, a ak je to potrebné zameniť induktora za liek neindukujúci pečeneé enzýmy (napr. valproát sodný).

Hmotnosť

U pacientov liečených kvetiapínom bolo zaznamenané zvýšenie telesnej hmotnosti, ktoré treba monitorovať a liečiť klinicky vhodným postupom, ktorý je v súlade s používanými odporúčaniami pre antipsychotiká (pozri časti 4.8 a 5.1).

Hyperglykémia

Boli hlásené zriedkavé prípady hyperglykémie a/alebo rozvinutia alebo zhoršenia diabetu, ktoré boli občas spojené s ketoacidózou alebo kómou vrátane niekoľkých fatálnych prípadov (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch bolo hlásené predchádzajúce zvýšenie telesnej hmotnosti, čo sa môže považovať za predisponujúci faktor. Odporúča sa náležité klinické monitorovanie v súlade s používanými odporúčaniami pre antipsychotiká. U pacientov liečených antipsychotikami vrátane kvetiapínu sa majú sledovať znaky a symptómy hyperglykémie (ako je napríklad polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť) a u pacientov s diabetes mellitus alebo s rizikovými faktormi pre diabetes mellitus sa má pravidelne monitorovať hladina glukózy. Je potrebné pravidelne monitorovať telesnú hmotnosť.

Lipidy

V klinických skúšaníach s kvetiapínom boli pozorované zvýšené hladiny triglyceridov, LDL a celkového cholesterolu a znížené hladiny HDL cholesterolu (pozri časť 4.8). Ak je to klinicky potrebné, zvýšená hladina lipidov sa má korigovať.

Predĺženie QT intervalu:

V klinických skúšaníach a pri užívaní v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku nebolo užívanie kvetiapínu spojené s trvalým predĺžením absolútnej hodnoty QT intervalu. Na základe postmarketingových skúseností bolo pozorované predĺženie QT intervalu pri terapeutických dávkach (pozri časť 4.8) a pri predávkovaní (pozri časť 4.9). Podobne ako pri iných antipsychotikách, aj pri užívaní kvetiapínu je potrebná zvýšená opatrnosť pri jeho podávaní pacientom s kardiovaskulárnym ochorením alebo predĺženým QT intervalom v rodinnej anamnéze. Zvýšená opatrnosť je tiež potrebná aj pri súbežnom podávaní s liekmi, ktoré môžu predĺžiť QT_c interval alebo pri súbežnom podávaní s neuroleptikami. Týka sa to predovšetkým starších pacientov, pacientov s vrodeným predĺžením QT intervalu, s kongestívnym srdcovým zlyhávaním, hypertrofiou srdca, hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou (pozri časť 4.5).

Kardiomyopatia a myokarditída

V klinických skúšaníach a zo skúseností po uvedení lieku na trh bola hlásená kardiomyopatia a myokarditída (pozri časť 4.8). U pacientov s podozrením na kardiomyopatiu alebo myokarditídu je potrebné zvážiť vysadenie kvetiapínu.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

Pri liečbe kvetiapínom boli veľmi zriedkavo hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (toxic epidermal necrolysis, TEN) a vyrážky vyvolanej liekom s eozinofiíou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. SCAR sa bežne vyskytujú ako kombinácia nasledujúcich príznakov: rozsiahla kožná vyrážka alebo exfoliatívna dermatitída, horúčka, lymfadenopatia a možná eozinofília. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto závažné kožné reakcie, kvetiapín sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Vysadenie liečby

Akútne symptómy z náhleho vysadenia lieku, akými sú insomnia, nauzea, bolesti hlavy, hnačka, vracanie a podráždenosť, boli popísané po náhlom vysadení kvetiapínu. Odporúča sa ukončovať liečbu postupným znižovaním dávok lieku, najmenej počas jedného až dvoch týždňov (pozri časť 4.8).

Starší pacienti so psychózou súvisiacou 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 skúšaní u populácie s demenciou sa vyskytlo približne trojnásobne zvýšené riziko cerebrovaskulárnych nežiaducich udalostí. Mechanizmus vzniku tohto zvýšenia nie je známy. Zvýšené riziko nemôže byť vylúčené ani pre iné antipsychotiká alebo pre inú populáciu pacientov. Kvetiapín sa má užívať s opatrnosťou u pacientov s rizikovými faktormi pre vznik mozgovej príhody.

V meta-analýze atypických antipsychotík sa zistilo, že starší pacienti so psychózou vzniknutou v súvislosti s demenciou majú zvýšené riziko úmrtia v porovnaní s placebom. V dvoch 10-týždňových placebom kontrolovaných skúšaní s kvetiapiénom u rovnakej populácie 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 tomto skúšaní zomierali z rôznych príčin, ktoré zodpovedali očakávaniam pre túto populáciu.

Starší pacienti s Parkinsonovou chorobou (Parkinson's disease, PD)/parkinsonizmom

Retrospektívna štúdia kvetiapiínu na liečbu pacientov s MDD preukázala zvýšené riziko úmrtia počas užívania kvetiapiínu u pacientov vo veku > 65 rokov. Táto asociácia nebola prítomná po odstránení pacientov s PD z analýzy. Pri predpisovaní kvetiapiínu starším pacientom s PD je potrebná opatrnosť.

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 zápchy. Pacienti s intestinálnou obštrukciou/ileom sa majú liečiť so starostlivým sledovaním a na jednotke intenzívnej starostlivosti.

Venózna tromboembólia (VTE)

V súvislosti s užívaním antipsychotík boli hlásené prípady venóznej tromboembólie (VTE). Keďže pacienti liečení antipsychotikami majú často získané rizikové faktory pre VTE, je nutné identifikovať všetky rizikové faktory pre VTE pred, ako aj počas liečby Derinom a prijať potrebné preventívne opatrenia.

Zápal pankreasu

Zápal pankreasu bol hlásený z klinických skúšaní a počas postmarketingových skúseností. Z hlásení po uvedení na trh, aj keď nie všetky prípady boli skreslené rizikovými faktormi, malo veľa pacientov faktory, o ktorých je známe, že majú spojitosť so zápalom pankreasu, ako napríklad zvýšené hladiny triglyceridov (pozri časť 4.4), žlčníkové kamene a konzumácia alkoholu.

Nesprávne použitie a zneužitie

Boli hlásené prípady nesprávneho použitia a zneužitia lieku. Pri predpisovaní kvetiapiínu pacientom, ktorí majú v anamnéze alkoholizmus alebo zneužívanie liekov, je potrebná opatrnosť.

Dodatočné informácie

K dispozícii sú obmedzené údaje o užívaní kvetiapiínu v kombinácii s divalproexom alebo lítiom na liečbu stredne ťažkých až ťažkých foriem manických epizód, avšak kombinovaná liečba bola dobre tolerovaná (pozri časť 4.8 a 5.1). Údaje preukázali aditívny účinok v treťom týždni.

Laktóza, monohydrát

Tablety Derinu obsahujú monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Oranžová žlt' (E110)

Derin 25 mg tablety obsahuje oranžovú žlt' (E110), ktorá môže vyvolať alergické reakcie.

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, kvetiapín sa má s opatrnosťou podávať s kombináciou s inými centrálné pôsobiacimi liekmi a s alkoholom.

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

Je potrebná opatrnosť pri liečbe pacientov užívajúcich iné lieky, ktoré majú anticholinergné (muskarínové) účinky (pozri časť 4.4).

Cytochróm P450 (CYP) 3A4 je hlavný enzým, ktorý sa podieľa na metabolizme kvetiapínu sprostredkovanom cytochrómom P450. V interakčnej štúdii so zdravými dobrovoľníkmi sa po súbežnom podaní ketokonazolu, CYP3A4 inhibítora a kvetiapínu (25 mg) zistilo 5-8-násobné zvýšenie AUC kvetiapínu. Preto je súbežné podávanie kvetiapínu a inhibítorov CYP3A4 kontraindikované. Takisto sa neodporúča počas liečby kvetiapínu konzumovať grapefruitový džús.

V skúšaniach zameraných na sledovanie farmakokinetiky kvetiapínu, 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 klírnsu znížovalo systémovú expozíciu kvetiapínu (zistené pomocou AUC) priemerne na 13 % hodnôt pri expozícii pri podaní samotného kvetiapínu; i keď u niektorých pacientov sa pozoroval vyšší účinok. V dôsledku tejto interakcie sa môžu vyskytnúť nízke plazmatické koncentrácie kvetiapínu, čo môže ovplyvniť účinok liečby kvetiapínom.

Súbežné užívanie liečiva kvetiapín s fenytoínom (iný induktor mikrozomálnych enzýmov) spôsobilo zvýšenie klírnsu kvetiapínu približne o 450 %. Pacientom, ktorí užívajú induktory pečenevých enzýmov, sa má podávať kvetiapín iba v tom prípade, ak prínos liečby prevýši možné riziko z vysadenia liečby induktorom pečenevých enzýmov. Je dôležité, aby akákoľvek zmena v liečbe induktorom bola postupná, a ak je to potrebné, nahradiť induktor za liek neindukujúci pečenevé enzýmy (napr. valproát sodný) (pozri tiež časť 4.4).

Farmakokinetika kvetiapínu nie je významne ovplyvnená pri súbežnom podávaní antidepresív imipramínu (známy inhibítor CYP2D6) alebo fluoxetínu (známy inhibítor CYP3A4, CYP2D6).

Farmakokinetika kvetiapínu nebola významne ovplyvnená pri súbežnom podávaní s antipsychotikami risperidónom alebo haloperidolom, avšak súbežné podávanie kvetiapínu a tioridazínu spôsobilo zvýšenie klírnsu kvetiapínu približne o 70 %.

Farmakokinetika kvetiapínu nebola ovplyvnená súbežným podávaním cimetidínu.

Farmakokinetika lítia nebola ovplyvnená súbežným podávaním s kvetiapiénom.

V 6-týždňovej randomizovanej štúdií lítia s kvetiapiénom v porovnaní s placebom a kvetiapiénom u dospelých pacientov s akútnou mániou bol pozorovaný zvýšený výskyt extrapyramidových príznakov (najmä tras), ospalosť a priberanie na hmotnosti v skupine s pridaným lítiom, v porovnaní so skupinou s placebom. (pozri časť 5.1).

Pri súbežnom podávaní valproátu sodného a kvetiapiínu, farmakokinetika oboch látok nebola klinicky významne ovplyvnená. V retrospektívnych štúdiách u detí a dospievajúcich, ktorí dostávali valproát, kvetiapiín alebo oboje, sa zistil vyšší výskyt leukopénie a neutropénie v skupine s kombinovanou liečbou oproti skupine s monoterapiou.

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

Zvýšená opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní s liekmi, ktoré môžu vyvolať poruchy v elektrolytoch alebo predĺžiť QT interval.

U pacientov užívajúcich kvetiapiín boli hlásené falošne pozitívne výsledky enzýmových imunologických testov pre metadón a tricyklické antidepresíva. Sporné výsledky imunoanalytického testovania sa odporúča overiť vhodnými chromatografickými technikami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Prvý trimester

Malé množstvo publikovaných údajov od gravidných žien vystavených účinku lieku (t.j. v rozmedzí 300 -1 000 ukončených gravidít), vrátane jednotlivých hlásení a niektorých observačných štúdií, nenaznačuje zvýšené riziko malformácií v dôsledku liečby. Avšak, na základe všetkých dostupných údajov, nie je možné vyvodit' definitívny záver. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Preto sa má kvetiapiín používať počas gravidity len v prípade, že prínosy liečby prevážia potenciálne riziká.

Tretí trimester

Novorodenci, vystavení pôsobeniu antipsychotík (vrátane kvetiapiínu) počas tretieho trimestra gravidity matky, sú vystavení riziku nežiaducich účinkov vrátane extrapyramidálnych príznakov a/alebo syndrómu z vysadenia, ktoré môžu byť premenlivé čo sa týka závažnosti a dĺžky trvania po pôrode. Boli hlásené prípady agitácie, hypertónie, hypotónie, tremoru, ospalosti, dýchacích ťažkostí alebo porúch kŕmenia. V dôsledku toho majú byť novorodenci starostlivo sledovaní.

Dojčenie

Na základe veľmi obmedzených údajov z publikovaných hlásení o vylučovaní kvetiapiínu do ľudského materského mlieka, miera vylučovania pri terapeutických dávkach nebola konzistentná. Vzhľadom na nedostatok spoľahlivých údajov sa má o ukončení dojčenia či ukončení liečby kvetiapiénom rozhodnúť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku.

Fertilita

Účinky kvetiapiínu 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 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na to, že kvetiapín pôsobí na centrálny nervový systém, môže ovplyvňovať činnosti vyžadujúce mentálnu bdelosť. Preto sa neodporúča viesť vozidlá a obsluhovať stroje, kým nie je známa reakcia pacienta na liek.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek (Adverse Drug Reactions (ADRs)) pri terapii kvetiapínom ($\geq 10\%$) sú ospalosť, závrat, bolesť hlavy, suchosť v ústach, symptómy 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.

Výskyt nežiaducich reakcií na liek 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).

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie na liek spojené s liečbou kvetiapínom

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

| TOS | Veľmi časté | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé | Neznáme |
|-------------------------------------|--|---|---|-----------------------------------|---|---------|
| Poruchy krvi a lymfatického systému | pokles hemoglobínu ²² | leukopénia ^{1, 28} , zníženie počtu neutrofilov, zvýšenie eozinofilov ²⁷ | neutropénia ¹ , trombocytopénia, anémia, zníženie počtu trombocytov ¹³ | agranulocytóza ²⁶ | | |
| Poruchy imunitného systému | | | hypersenzitivita (vrátane kožných alergických reakcií) | | anafylaktická reakcia ⁵ | |
| Poruchy endokrinného systému | | hyperprolaktinémia ¹⁵ , zníženie celkových T ₄ ²⁴ , zníženie voľných T ₄ ²⁴ , zníženie celkových T ₃ ²⁴ , zvýšenie TSH ²⁴ | zníženie voľných T ₃ ²⁴ , hypotyreóza ²¹ | | neprimeraná sekrecia antidiuretického hormónu | |
| Poruchy metabolizmu a výživy | zvýšenie hladiny sérových triglyceridov ^{10, 30} zvýšenie celkového cholesterolu | zvýšená chuť do jedla, zvýšenie glukózy v krvi až do hyperglykemických hodnôt ^{6, 30} | hyponatriémia ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1, 5} zhoršenie existujúceho diabētu | metabolický syndróm ²⁹ | | |

| | | | | | | |
|--|---|--|---|---|--|--------------------------------------|
| | lu (hlavne LDL-cholesterolu) ^{11, 30} zníženie hladiny HDL cholesterolu ^{17, 30} , zvyšovanie hmotnosti ^{8, 30} | | | | | |
| <i>Psychické poruchy</i> | | abnormálne sny a nočné mory, samovražedné myšlienky a samovražedné správanie ²⁰ | | somnambulizmus a ďalšie súvisiace stavy ako je rozprávanie počas spánku a poruchy príjmu potravy súvisiace so spánkom | | |
| <i>Poruchy nervového systému</i> | závrat ^{4, 16} , somnolencia ^{2, 16} , bolesť hlavy, extrapyramídové príznaky ^{1, 21} | dyzartria | záchvat ¹ , syndróm nepokojných nôh, tardívna dyskinéza ^{1, 5} , synkopa ^{4, 16} | | | |
| <i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i> | | tachykardia ⁴ , palpitácie ²³ | predĺženie QT intervalu ^{1, 12, 18} , bradykardia ³² | | | kardiomyopatia, myokarditída |
| <i>Poruchy oka</i> | | rozmazané videnie | | | | |
| <i>Poruchy ciev</i> | | ortostatická hypotenzia ^{4, 16} | | venózna trombembólia ¹ | | cievna mozgová príhoda ³³ |
| <i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i> | | dyspnoe ²³ | rinitída | | | |
| <i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i> | sucho v ústach | zápcha, dyspepsia, vracanie ²⁵ | dysfágia ⁷ | pankreatitída ¹ , intestinálna obštrukcia/ ileus | | |
| <i>Poruchy</i> | | zvýšenie | zvýšenie hladín | žltacka ⁵ , | | |

| | | | | | | |
|---|----------|---|---|---|---|---|
| <i>pečene a žlčových ciest</i> | | hladiny sérovej alanínaminotransferázy (ALT) ³ , zvýšenie hladiny gama-glutamyltransferázy GT ³ | sérovej aspartátaminotransferázy (AST) ³ | hepatitída | | |
| <i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i> | | | | | angioedém ⁵ , Stevensov-Johnsonov syndróm ⁵ | toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém, lieková vyrážka s eozinofíliou a systémovými príznakmi (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), kožná vaskulitída |
| <i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i> | | | | | rabdomyolýza | |
| <i>Poruchy obličiek a močových ciest</i> | | | retencia moču | | | |
| <i>Stavy v gravidite, v šestonedelí a v perinatálnom období</i> | | | | | | Syndróm z vysadenia lieku u novorodenca ³¹ |
| <i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i> | | | sexuálna dysfunkcia | priapizmus, galaktorea, opuch prsníkov, menštruačné poruchy | | |
| <i>Celkové</i> | symptómy | ľahká asténia, | | neuroleptický | | |

| | | | | | | |
|---|---|---------------------------------------|--|--|--|--|
| <i>poruchy a reakcie v mieste podania</i> | súvisiace s vysadením lieku ^{1, 9} | periférny edém, podráždenosť, pyrexia | | malígny syndróm ¹ , hypotermia | | |
| <i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i> | | | | zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi ¹⁴ | | |

(1) Pozri časť 4.4.

(2) Počas prvých dvoch týždňov liečby sa môže vyskytnúť ospalosť, ktorá zvyčajne ustúpi pri pokračovaní liečby kvetiapiénom.

(3) U niektorých pacientov užívajúcich kvetiapiín dochádzalo k asymptomatickému zvýšeniu (zmena od normálu do $\geq 3x$ ULN kedykoľvek) sérových transamináz (ALT, AST) alebo gamaglutamyltranspeptidázy. Toto zvýšenie bolo zvyčajne reverzibilné pri pokračovaní v liečbe kvetiapiénom.

(4) Kvetiapiín môže rovnako ako ďalšie antipsychotiká, ktoré spôsobujú blokádu α_1 -adrenergných receptorov, spôsobiť ortostatickú hypotenziu so závratom, tachykardiou a u niektorých pacientov synkopu, najmä pri úvodnej titracii dávky. (Pozri časť 4.4).

(5) Frekvencia týchto nežiaducich účinkov sa zistila z postmarketingových údajov.

(6) Hladina glukózy v krvi nalačno ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/l) alebo ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) po jedle minimálne v jednom prípade.

(7) Zvýšený výskyt dysfágie pri užívaní kvetiapiínu 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 symptómov súvisiacich s vysadením lieku: nespavosť, nauzea, bolesť hlavy, hnačka, vracanie, závraty a podráždenosť. Tieto príznaky zvyčajne ustúpili do 1 týždňa po vysadení lieku.

(10) Triglyceridy > 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacienti ≥ 18 rokov) alebo > 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacienti < 18 rokov), zaznamenané minimálne raz.

(11) Cholesterol > 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacienti ≥ 18 rokov) alebo > 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pacienti < 18 rokov), zaznamenaný minimálne raz. Veľmi často bolo pozorované zvýšenie LDL cholesterolu > 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l). Priemerná zmena medzi pacientmi, ktorí mali toto zvýšenie, bola 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).

(12) Pozri text nižšie.

(13) Trombocyty $\leq 100 \times 10^9$ /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 μ g/l, ($>869,56$ pmol/l), muži: >30 μ g/l ($>1304,34$ pmol/l), ženy: kedykoľvek.

(16) Môže spôsobiť pád.

(17) HDL cholesterol < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) u mužov, < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) u žien kedykoľvek

(18) Výskyt u pacientov, ktorí majú QTc posun od < 450 msec na ≥ 450 msec s ≥ 30 msec nárastom. V placebo kontrolovaných štúdiách s kvetiapiénom priemerná zmena a výskyt u pacientov, ktorí mali klinicky významný posun bol rovnaký v skupine s kvetiapiénom a placebom.

(19) Zmena z > 132 mmol/l na ≤ 132 mmol/l pri aspoň jednom poskytnutí.

(20) Prípady výskytu samovražedných myšlienok a samovražedného správania boli hlásené počas liečby kvetiapiénom alebo čoskoro po ukončení liečby (pozrite časti 4.4 a 5.1).

(21) Pozri časť 5.1.

(22) Zníženie hemoglobínu na ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) u mužov a na ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) u žien najmenej v jednom prípade sa vyskytlo u 11 % pacientov užívajúcich kvetiapín vo všetkých skúšaní vrátane predĺžených otvorených krátkodobých skúšaní. U týchto pacientov bola stredná hodnota maximálneho zníženia hemoglobínu vždy -1,50 g/dl.

(23) Tieto správy sa často vyskytovali pri nástupe tachykardie, závratov, ortostatickej hypotenzie a/alebo základného srdcovo/respiračného ochorenia.

(24) Na základe zmeny od normálnych hodnôt k potenciálne klinicky významným hodnotám kedykoľvek vo všetkých štúdiách. Zmeny celkový T₄, voľný T₄, celkový T₃ a voľný T₃ sú definované ako $< 0.8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) a zmena v TSH je > 5 mIU/l kedykoľvek.

(25) Na základe zvýšenej miery vracania u starších pacientov (≥ 65 rokov).

(26) Na základe posunu 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 založené na frekvencii pacientov s ťažkou neutropéniou ($< 0,5 \times 10^9$ buniek/l) a infekciou počas všetkých klinických štúdií s kvetiapínom (pozri časť 4.4).

(27) Na základe zmeny od normálnych hodnôt k potenciálne klinicky významným hodnotám kedykoľvek vo všetkých štúdiách. Posun eozinofilov je definovaný ako $> 1 \times 10^9$ buniek/l kedykoľvek.

(28) Na základe zmeny od normálnych hodnôt k potenciálne klinicky významným hodnotám kedykoľvek vo všetkých štúdiách. Zmeny WBC sú definované ako $\leq 3 \times 10^9$ buniek/l kedykoľvek.

(29) Na základe hlásení nežiaducich účinkov metabolického syndrómu zo všetkých klinických štúdií s kvetiapínom.

(30) U niektorých pacientov sa v klinických štúdiách pozorovalo zhoršenie viac ako jedného metabolického faktoru: váha, glukóza v krvi a lipidy (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 štúdiách s kvetiapínom.

(33) Na základe jednej retrospektívnej nerandomizovanej epidemiologickej štúdie.

Pri užívaní neuroleptík boli vo veľmi zriedkavých prípadoch zaznamenané prípady predĺženia QT intervalu, komorovej arytmie, náhleho nevysvetliteľného úmrtia, zastavenia činnosti srdca a „torsades de pointes“, ktoré boli hodnotené ako účinky spoločné pre túto skupinu liečiv.

V súvislosti s liečbou kvetiapínom sa hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reaction, SCAR), vrátane vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a vyrážky vyvolanej liekom s eozinofíliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS).

Pediatrická populácia

Tie isté nežiaduce účinky opísané vyššie u dospelých sa vyskytujú aj u detí a dospievajúcich. Nasledujúca tabuľka sumarizuje vedľajšie účinky, ktoré sa vyskytujú častejšie v kategórii detí a dospievajúcich pacientov (vo veku od 10 do 17 rokov), než u dospelých populácie, alebo nežiaduce účinky, ktoré neboli zistené u dospelých populácie.

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

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

| TOS | Veľmi časté | Časté |
|------------------------------|--|---------|
| Poruchy endokrinného systému | zvýšenie hladiny prolaktínu ¹ | |
| Poruchy metabolizmu a výživy | zvýšená chuť do jedla | |
| Poruchy nervového systému | extrapyramídové symptómy ^{3,4} | synkopa |

| | | |
|--|-------------------------------------|---------------------------|
| <i>Poruchy ciev</i> | zvýšenie krvného tlaku ² | |
| <i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i> | | rinitída |
| <i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i> | vracanie | |
| <i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i> | | podráždenosť ³ |

(1) Hladiny prolaktínu (pacienti < 18 rokov):>20 µg/l (>869,56 pmol/l) muži; >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) ženy namerané kedykoľvek. Menej ako 1 % pacientov malo zvýšenú hladinu prolaktínu >100 µg/l.

(2) Na základe posunu nad klinicky významné koncentrácie (prevzaté z National Institute of Health criteria), alebo zvýšenie > 20 mmHg systolického alebo > 10 mmHg diastolického krvného tlaku kedykoľvek v priebehu dvoch akútnych (3-6 týždňových) placebo kontrolovaných štúdií u detí a dospievajúcich.

(3) Poznámka: frekvencia je v súlade s výskytom u dospelých, ale môže byť spojená s inými klinickými následkami u detí a dospievajúcich 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

Symptómy

Vo všeobecnosti boli hlásené tie príznaky a symptómy, ktoré vyplývajú zo zdôrazneného známeho farmakologického účinku lieku, ku ktorým patria ospalosť a útlm, tachykardia, hypotenzia a anticholinergné 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 preexistujúcim ťažkým 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. Aj keď sa prevencia absorpcie nadmernej dávky neskúmala, v prípade ťažkej otravy sa môže urobiť výplach žalúdka do jednej hodiny po užití. Má sa zvážiť podanie aktívneho uhlia.

Na základe publikovanej literatúry, pacientov s delíriom a agitáciou a zjavným anticholinergným 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 dysrytmii, 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, tiazepíny a oxepíny ATC kód: N05AH04

Mechanizmus účinku

Kvetiapín je atypické antipsychotikum. Kvetiapín a aktívny ľudský plazmatický metabolit, norkvetiapín reagujú s celým radom neurotransmitterových receptorov. Kvetiapín a norkvetiapín majú afinitu k sérotonínovým (5HT₂) a k dopamínovým D₁ a D₂ receptorom v mozgu.

Klinické antipsychotické vlastnosti a jeho slabý extrapyramídový účinok (EPS) v porovnaní s typickými antipsychotikami sa pripisujú práve kombinácii receptorového antagonizmu s vyššou selektivitou pre 5HT₂ oproti D₂. Kvetiapín a norkvetiapín nemajú žiadnu zjavnú afinitu k benzodiazepínovým receptorom, majú však vysokú afinitu k histamínovým a adrenergným α_1 -receptorom a strednú afinitu k adrenergným α_2 -receptorom. Kvetiapín má nízku alebo žiadnu afinitu k muskarínovým receptorom, zatiaľ čo norkvetiapín má strednú až vysokú afinitu k niekoľkým muskarínovým receptorom, čo môže vysvetľovať anticholinergné (muskarínové) účinky. Inhibícia NET a parciálne agonistické pôsobenie norkvetiapínu na 5HT_{1A} miestach môže prispievať k terapeutickému účinku kvetiapínu ako antidepresíva.

Farmakodynamické účinky

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

V predklinických testoch určených na pravdepodobnosť vyvolania extrapyramídových symptómov (EPS), kvetiapín má profil atypického antipsychotika sa odlišuje sa od typických antipsychotík. Pri dlhodobom podávaní kvetiapínu nevzniká supersenzitivita 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 nigrostriálne dopaminergné 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 placebom kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov so schizofréniou, s použitím rôznych dávok kvetiapínu, neidentifikovali žiadny rozdiel medzi kvetiapínom a placebom v incidencii EPS

alebo súbežného používania anticholínergík. Placebom kontrolovaná štúdia hodnotiaca fixnú dávku kvetiapínu v celom rozsahu od 75 do 750 mg denne nepreukázala žiadne zvýšenie EPS alebo súbežné použitie anticholínergík. Dlhodobá účinnosť kvetiapínu v prevencii relapsov schizofrénie sa v zaslepených klinických skúškach neoverovala. V otvorených štúdiách s pacientmi so schizofróniou bol kvetiapín účinný v pretrvávajúcom zlepšení u pacientov aj pri pokračujúcej liečbe, na ktorú iniciálne reagovali, čo svedčí o dlhodobom terapeutickom účinku kvetiapínu.

Bipolárna porucha

V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách, hodnotiacich dávky kvetiapínu až do 800 mg pri liečbe stredne ťažkých až ťažkých manických epizód, dve z nich v monoterapii a ako kombinovaná liečba k lítiu alebo divalproexu, sa nezistil žiadny rozdiel medzi kvetiapínom a skupinou, ktorej bolo podávané placebo v incidencii EPS alebo súbežné používanie anticholínergík.

V dvoch štúdiách s monoterapiou pri liečbe stredne ťažkých až ťažkých manických epizód, kvetiapín preukázal vyššiu účinnosť ako placebo v redukcii manických príznakov v 3 a 12 týždni. Nie sú k dispozícii údaje z dlhodobých štúdií, ktoré dokazujú účinnosť kvetiapínu v prevencii následných manických alebo depresívnych epizód. Údaje o kvetiapíne v kombinácii s divalproexom alebo lítiom v akútne stredne ťažkých až ťažkých manických epizódach v 3 a 6 týždni sú obmedzené; avšak kombinovaná liečba bola dobre tolerovaná. Dáta ukázali aditívny účinok v 3. týždni. Druhá štúdia nepreukázala aditívny účinok v 6. týždni.

Priemerná dávka kvetiapínu u pacientov počas posledného týždňa liečby bola približne 600 mg denne a približne u 85 % pacientov bola v rozmedzí 400 a 800 mg denne.

V 4 ďalších klinických skúšaní trvajúcich 8 týždňov u pacientov s miernymi až ťažkými depresívnymi epizódami v rámci bipolárnej poruchy I alebo bipolárnej poruchy II bol kvetiapín v dávke 300 mg a 600 mg signifikantne účinnejší v porovnaní s placebom liečenou skupinou pacientov v parametroch: 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 v dávke 600 mg.

V kontinuálnej fáze v 2 z týchto skúšaní sa zistilo, že dlhodobá liečba pacientov odpovedajúcich na kvetiapín v dávke 300 alebo 600 mg je efektívnejšia v porovnaní s liečbou placebom s ohľadom na depresívne symptómy, ale nie vzhľadom na manické symptómy.

V dvoch klinických skúšaní 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 po recidívu 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 štúdií s lítiom súbežne podávaným s kvetiapínom oproti placebu súbežne podávanému s kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním u dospelých pacientov s akútnou mániou bol rozdiel v priemernom zlepšení YMRS 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).

Jedno dlhodobé klinické skúšanie (až do 2 rokov liečby) zamerané na hodnotenie prevencie u pacientov s manickými, depresívnymi alebo zmiešanými náladovými epizódami preukázalo lepší účinok kvetiapínu v porovnaní s placebom, čo sa týka predĺženia 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 placebovej skupine a 95 (26,1 %) v skupine liečenej lítiom. U pacientov, ktorí odpovedali na kvetiapín, keď sa porovnávala pokračujúca liečba kvetiapínom zmenená na liečbu lítiom, výsledky dokazujú, že zmena na liečbu lítiom nesúvisí so zvýšením času do rekurencie náladových epizód.

Klinické štúdie preukázali, že kvetiapín je účinný pri liečbe schizofrénie a mánie pri podávaní dvakrát denne, aj keď má kvetiapín farmakokinetický polčas približne 7 hodín. To je podporované dátami zo štúdie pozitronovej emisnej tomografie (PET), ktorá identifikovala že, obsadenosť 5HT₂- a D₂-receptorov kvetiapínom bola po dobu 12 hodín. Bezpečnosť a účinnosť dávok vyšších ako 800 mg denne sa nehodnotili.

Klinická bezpečnosť

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

V krátko trvajúcej, placebom kontrolovanej štúdií, fixná dávka (50 mg /deň až 800 mg /deň) (v rozpätí od 3 do 8 týždňov), bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti u pacientov liečených kvetiapínom v rozmedzí od 0,8 kg na 50 mg dennej dávky až 1,4 kg na 600 mg dennej dávky (s nižším prírastkom na 800 mg dennej dávky), v porovnaní s 0,2 kg u pacientov užívajúcich placebo. Percento pacientov liečených kvetiapínom, ktorí získali ≥ 7 % prírastku telesnej hmotnosti, bol v rozmedzí od 5,3 % na 50 mg dennej dávky až 15,5 % na 400 mg dennej dávky (s nižším prírastkom pre 600 a 800 mg dennej dávky) oproti 3,7 % pacientov užívajúcich placebo.

Šesťtýždňová randomizovaná štúdia s lítiom súbežne podávaným s kvetiapínom oproti placebo súbežne podávanému s kvetiapínom u dospelých pacientov s akútnou mániou naznačila, že kombinácia kvetiapínu s lítiom vedie k častejším nežiaducim účinkom (63 % oproti 48 % v kombinácii kvetiapínu s placebom). Výsledky hodnotenia bezpečnosti ukázali zvýšenú incidenciu extrapyramídových 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 kvetiapínu s pridaným lítiom (12,7 %) v porovnaní so skupinou kvetiapínu s pridaným placebom (5,5 %). Navyše väčšie percento pacientov liečených v skupine s pridaným lítiom (8 %) zaznamenalo zvýšenie hmotnosti (≥ 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 kvetiapínom, nasledované randomizovaním ukončeného obdobia, počas ktorého boli pacienti randomizovaní do skupín kvetiapínu alebo placebo. U pacientov, ktorí boli randomizovaní do skupiny kvetiapínu, 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 váhy 0,89 kg v porovnaní so základnou hodnotou v otvorenej liečbe.

V klinických skúšaníach 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 užívajúcich placebo.

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

Liečba kvetiapiénom bola spojená so znížením hladín hormónov štítnej žľazy závislom na dávke. Incidencia posunu v TSH bola 3,2 % pre kvetiapiín 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 v 2/3 všetkých prípadov vysadenie liečby kvetiapiénom spôsobilo zrušenie vplyvu na celkový a voľný T_4 , bez ohľadu na dobu trvania liečby.

Katarakta / zákal šošovky

V klinických skúšaníach hodnotiacich kataraktogénny potenciál kvetiapiínu (200-800 mg/deň) voči risperidónu (2-8 mg/deň) u pacientov so schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou nebolo percento pacientov so zvýšeným stupňom opacity šošovky vyššie pri kvetiapiíne (4 %) v porovnaní s rizperidónom (10 %) u pacientov s expozíciou minimálne 21 mesiacov.

Pediatriká populácia

Klinická účinnosť

Účinnosť a bezpečnosť kvetiapiínu bola sledovaná v 3-týždňovom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní, týkajúcom sa liečby mánie (n = 284 pacientov z USA vo veku 10 až 17 rokov). Približne 45 % populácie pacientov malo ďalšiu diagnózu ADHD. Okrem toho sa vykonalo 6-týždňové, placebom kontrolované skúšanie u pacientov so schizofréniou (n = 222, vek 13 až 17 rokov). V oboch skúšaníach boli vyradení pacienti, ktorí neodpovedali na kvetiapiín. Liečba kvetiapiénom sa začala dávkou 50 mg/deň, 2. deň sa dávka zvýšila na 100 mg/deň a potom bola dávka titrovaná na cieľovú dávku (mánie 400 - 600 mg/deň; schizofrénia 400 - 800 mg/deň) so zvyšovaním o 100 mg/deň a podávala sa denne v dvoch alebo troch rozdelených dávkach.

V klinickom skúšaní týkajúcom sa liečby mánie bol rozdiel priemernej zmeny LS od východiskovej hodnoty v celkovom skóre YMRS (aktívna liečba mínus placebo) - 5,21 pre kvetiapiín 400 mg/deň a - 6,56 pre kvetiapiín 600 mg/deň. Podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu (zlepšenie YMRS ≥ 50 %) predstavoval 64 % pre kvetiapiín 400 mg/deň, 58 % pre 600 mg/deň a 37 % pre rameno s placebom.

V klinickom skúšaní týkajúcom sa schizofrénie bol rozdiel priemernej zmeny metódou najmenších štvorcov 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 režim s nízkou dávkou (400 mg/deň), ani režim s vysokou dávkou kvetiapínu (800 mg/deň) nebol lepší ako placebo vzhľadom na podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď definovanú ako pokles o $\geq 30\%$ oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre PANNS. Vyššie dávky mali za následok nižší podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu v číselnom vyjadrení tak v prípade mánie, ako aj schizofrénie.

V tretej krátkodobej placebo kontrolovanej klinickej štúdií s kvetiapínom u detí a dospievajúcich (10-17 rokov) s bipolárnou depresiou účinnosť nebola preukázaná.

V tejto vekovej skupine nie sú k dispozícii žiadne údaje o udržaní účinku alebo prevencii návratu.

Klinická bezpečnosť

V krátkodobých pediatrických skúšaní s kvetiapínom, 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 $\geq 7\%$ 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 depresiou. 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 depresiou. Počas predĺženej poliečebnej sledovacej fázy štúdie s bipolárnou depresiou boli dve dodatočné udalosti 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 - 800 mg/deň poskytla ďalšie informácie týkajúce sa bezpečnosti. Zvýšenie krvného tlaku bolo hlásené v pediatrickej populácii a zvýšená chuť do jedla, extrapyramídové príznaky a zvýšenie sérových hladín prolaktínu boli hlásené častejšie u pediatrických pacientov ako u dospelých (pozri časti 4.4 a 4.8).

Čo sa týka nárastu telesnej hmotnosti, po korekcii na normálny rast v priebehu dlhšieho času, bol vzostup najmenej 0,5 štandardnej 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 intenzívne metabolizuje. Biologická dostupnosť kvetiapínu nie je signifikantne ovplyvnená príjmom potravy.

Maximálne rovnovážne molárne koncentrácie aktívneho metabolitu nor-kvetiapínu predstavujú 35 % koncentrácií kvetiapínu.

Farmakokinetika kvetiapínu a nor-kvetiapínu je v rámci schváleného dávkového rozpätia lineárna.

Distribúcia

Približne 83 % kvetiapínu sa viaže na plazmatické proteíny.

Biotransformácia

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

Približne 73 % radioaktivity sa vylúči močom a 21 % stolicou.

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

Eliminácia

Polčasy vylučovania kvetiapínu a norkvetiapínu sú približne 7 a 12 hodín. Priemer molárnej dávkovej frakcie voľného kvetiapínu a aktívneho humánneho metabolitu norkvetiapínu vylúčeného močom je < 5 %.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

Farmakokinetika kvetiapínu sa nelíši u mužov a žien.

Starší pacienti

Stredná hodnota klírensu kvetiapínu u starších ľudí je asi o 30-50 % nižšia ako u ľudí 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 klírens kvetiapínu v plazme asi o 25 % nižší, ale individuálne hodnoty klírensu sú v rozmedzí hodnôt zdravých jedincov.

Porucha funkcie pečene

U osôb so známou poruchou funkcie pečene (kompenzovaná alkoholická cirhóza) je stredný klírens kvetiapínu v plazme asi o 25 % nižší. Keďže sa kvetiapín extenzívne metabolizuje v pečeni, očakávajú sa zvýšené plazmatické hladiny u pacientov s poruchou funkcie pečene. U týchto pacientov môže byť potrebné upraviť dávkovanie (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje boli získané od 9 detí vo veku 10-12 rokov a 12 dospievajúcich, ktorí boli na udržiavacej liečbe 400 mg kvetiapínu dvakrát denne. V rovnovážnom stave boli dávkovo normalizované plazmatické koncentrácie materskej látky kvetiapínu u detí a dospievajúcich (10-17 rokov) vo všeobecnosti podobné ako u dospelých, aj keď C_{max} bola u detí pri hornej hranici rozmedzia pozorovaného u dospelých. AUC a C_{max} aktívneho metabolitu, nor-kvetiapínu, boli vyššie, asi o 62 %, resp. 49 % u detí (10-12 rokov) a o 28 %, resp. 14 % u dospievajúcich (13-17 rokov) v porovnaní s dospelými.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

U potkanov sa pozorovalo ukládanie pigmentu do tkaniva štítnej žľazy; u opíc rodu *Cynomolgus* sa pozorovala hypertrofia tyreoidálnych folikulárnych buniek, zníženie plazmatických hladín T₃, znížená koncentrácia hemoglobínu, červených a bielych krviniek. U psov sa pozoroval zákal šošovky a katarakta (informácie o kataraktách a zákale šošovky, pozri časť 5.1).

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 tablety:

hypromelóza 2910
dihydrát fosforečnanu vápenatého
monohydrát laktózy,
kukuričný škrob
sodná soľ karboxymetylškrob A,
stearát horečnatý
mikrokryštalická celulóza pH 102
mastenec
koloidný bezvodý oxid kremičitý

Obal tablety:

25 mg:

oxid železa červený a žltý (E172)
hypromelóza 2910 (E464)
oxid titaničitý (E171)
macrogol 400
hlinitý lak oranžovej žlti (E110)

100 mg:

oxid železa žltý (E 172)
hypromelóza 2910 (E464)
oxid titaničitý (E171)
makrogol 400

200 a 300 mg:

hydroxypropylcelulóza (E463)
hypromelóza 2910 (E464)
mastenec

oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nepriehľadné PVC-Alu blistre.

Veľkosti balenia:

25 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg

- 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 180 alebo 240 tabliet (v blistri po 10)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Vipharm S.A.

ul. A. i F. Radziwiłłów 9

05-850 Ożarów Mazowiecki

Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Derin 25 mg filmom obalené tablety: 68/0196/09-S

Derin 100 mg filmom obalené tablety: 68/0197/09-S

Derin 200 mg filmom obalené tablety: 68/0199/09-S

Derin 300 mg filmom obalené tablety: 68/0200/09-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE/ DÁTUM PREDĹŽENIA

Dátum prvej registrácie: 30. marca 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. marca 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2024