

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ketilept Prolong 50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Ketilept Prolong 150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Ketilept Prolong 200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Ketilept Prolong 300 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Ketilept Prolong 400 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ketilept Prolong 50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:
Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 50 mg kvetiapínu (vo forme kvetiapínium-fumarátu)
Pomocná látka so známym účinkom
14 mg laktózy (bezvodvej) v tablete s predĺženým uvoľňovaním.

Ketilept Prolong 150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:
Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 150 mg kvetiapínu (vo forme kvetiapínium-fumarátu)
Pomocná látka so známym účinkom
42 mg laktózy (bezvodvej) v tablete s predĺženým uvoľňovaním.

Ketilept Prolong 200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:
Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 200 mg kvetiapínu (vo forme kvetiapínium-fumarátu)
Pomocná látka so známym účinkom
56 mg laktózy (bezvodvej) v tablete s predĺženým uvoľňovaním.

Ketilept Prolong 300 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:
Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 300 mg kvetiapínu (vo forme kvetiapínium-fumarátu)
Pomocná látka so známym účinkom
85 mg laktózy (bezvodvej) v tablete s predĺženým uvoľňovaním.

Ketilept Prolong 400 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:
Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 400 mg kvetiapínu (vo forme kvetiapínium-fumarátu)
Pomocná látka so známym účinkom
113 mg laktózy (bezvodvej) v tablete s predĺženým uvoľňovaním.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním

Ketilept Prolong 50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: biela až skoro biela, okrúhla bikonvexná tableta s vyrytým znakom „50“ na jednej strane, s priemerom 7,1 mm a hrúbkou 3,2 mm.

Ketilept Prolong 150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: biela až skoro biela, podlhovastá bikonvexná tableta s vyrytým znakom „150“ na jednej strane, s dĺžkou 13,6 mm, šírkou 6,6 mm a hrúbkou 4,2 mm.

Ketilept Prolong 200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: biela až skoro biela, podlhovastá bikonvexná tableta s vyrytým znakom „200“ na jednej strane, s dĺžkou 15,2 mm, šírkou 7,7 mm a hrúbkou 4,8 mm.

Ketilept Prolong 300 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: biela až skoro biela, podlhovastá bikonvexná tableta s vyrytým znakom „300“ na jednej strane, s dĺžkou 18,2 mm, šírkou 8,2 mm a hrúbkou 5,4 mm.

Ketilept Prolong 400 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: biela až skoro biela, oválna bikonvexná tableta s vyrytým znakom „400“ na jednej strane, s dĺžkou 20,7 mm, šírkou 10,2 mm a hrúbkou 6,3 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ketilept Prolong je indikovaný:

- na liečbu schizofrénie
- na 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 liečbu prevencie recidívy u pacientov s bipolárnou poruchou, u ktorých manická alebo depresívna epizóda reaguje na liečbu kvetiapiénom.
- ako prídavná liečba veľkých depresívnych epizód u pacientov s veľkou depresívnou poruchou (Major Depressive Disorder, MDD), u ktorých je odpoveď na monoterapiu antidepresívami nedostatočná (pozri časť 5.1). Pred začatím liečby je potrebné, aby lekári zvažili bezpečnostný profil kvetiapiínu s predĺženým uvoľňovaním (pozri časť 4.4).

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

Na liečbu schizofrénie a stredne ťažkých až ťažkých foriem manických epizód v rámci bipolárnej poruchy

Ketilept Prolong sa má podávať aspoň 1 hodinu pred jedlom. Liečba sa začína dennou dávkou 300 mg (1. deň) a 600 mg (2. deň). Odporúčaná denná dávka je 600 mg, ale ak je to klinicky opodstatnené môže byť dávka zvýšená na 800 mg denne. Dávka sa má upraviť v rámci účinného dávkového rozpätia 400 mg až 800 mg denne v závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti pacienta. Udržiavacia liečba schizofrénie si nevyžaduje úpravu dávkovania.

Na liečbu veľkých depresívnych epizód v rámci bipolárnej poruchy

Ketilept Prolong sa má podávať na noc. 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 skúšaniach sa nepozoroval ďalší prínos 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 s liečbou bipolárnej poruchy. U jednotlivých pacientov, vzhľadom na toleranciu liečby, klinické skúšania potvrdili, že je možné zväziť redukciu dávky na minimum 200 mg.

Na prevenciu rekurencie v rámci bipolárnej poruchy

Na prevenciu rekurencie manických, zmiešaných alebo depresívnych epizód v rámci bipolárnej poruchy pacienti, ktorí reagovali na Ketilept Prolong v akútnej liečbe bipolárnej poruchy majú pokračovať v liečbe Ketileptom Prolong s rovnakými dávkami lieku podávanými večer. Dávka Ketileptu Prolong sa môže individuálne upraviť v závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti

v rozmedzí 300 – 800 mg denne. Je dôležité, aby sa na udržiavaciu liečbu použila najnižšia účinná dávka.

Na prídavnú liečbu veľkých depresívnych epizód v rámci veľkej depresívnej poruchy

Ketilept Prolong sa má užívať večer pred spaním. Denná dávka na začiatku liečby predstavuje 50 mg v 1. a 2. deň a 150 mg v 3. a 4. deň. V krátkotrvajúcich klinických skúšaní týkajúcich sa prídavnej liečby sa antidepresívny účinok zaznamenal pri dávkach 150 a 300 mg/deň (s amitriptylínom, bupropiónom, citalopramom, duloxetínom, escitalopramom, fluoxetínom, paroxetínom, sertralínom a venlafaxínom – pozri časť 5.1) a 50 mg/deň v krátkotrvajúcich klinických skúšaní v monoterapii. Pri vyšších dávkach je vyššie riziko nežiaducich účinkov. Z tohto dôvodu je potrebné, aby lekári zabezpečili použitie najnižších účinných dávok liečby začatím s 50 mg/deň. Potreba zvýšenia dávky zo 150 mg na 300 mg/deň má vychádzať z individuálneho hodnotenia pacienta.

Zmena liečby z kvetiapínu s okamžitým uvoľňovaním

Pre pohodlnejšie dávkovanie sa pacientom, ktorí sú v súčasnosti liečení kvetiapínom s okamžitým uvoľňovaním vo viacerých denných dávkach, môže zmeniť liečba na Ketilept Prolong v ekvivalentnej celkovej dennej dávke podanej raz denne.

Táto zmena si môže vyžadovať individuálnu úpravu dávky.

Starší ľudia

Pri podávaní Ketileptu Prolong ako aj ostatných antipsychotík a antidepresív starším pacientom je potrebná zvýšená opatrnosť, najmä pri úvodnom stanovovaní dávky. Dávku Ketileptu Prolong je potrebné zvyšovať pomaly a celková denná dávka má byť nižšia ako u mladších pacientov. U starších pacientov bol priemerný klírens kvetiapínu v plazme nižší o 30 % až 50 % v porovnaní s mladšími pacientmi. U starších ľudí sa má začať liečba dávkou 50 mg/deň. Dávka sa môže zvyšovať o ďalších 50 mg/deň až do dosiahnutia účinnej dávky v závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti pacienta.

U starších ľudí s veľkými depresívnymi epizódami v rámci veľkej depresívnej poruchy sa má začať dávkou 50 mg/deň v 1. až 3. deň, zvýšenou na 100 mg 4. deň a 150 mg/deň 8. deň. Na začiatok sa má použiť najnižšia účinná dávka 50 mg/deň. Ak je na základe individuálneho hodnotenia pacienta potrebné zvýšiť dávku na 300 mg/deň, nemá to byť skôr ako v 22. deň liečby.

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

Pediatrická populácia

Ketilept Prolong 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 placebo 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 Ketilept Prolong podávať so zvýšenou opatrnosťou pacientom so známou poruchou funkcie pečene, predovšetkým pri úvodnom stanovovaní dávky. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má začať liečba dávkou 50 mg/deň. Dávka sa má zvyšovať o ďalších 50 mg/deň až do dosiahnutia účinnej dávky v závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti pacienta.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Ketilept Prolong sa má užívať raz denne bez jedla. Tablety sa prehltávajú celé, nesmú sa deliť, žuvať či drviť.

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

Keďže Ketilept Prolong má viacero indikácií, jeho bezpečnostný profil sa má posudzovať individuálne vzhľadom na diagnózu jednotlivého pacienta a na dávku, ktorá sa mu podáva.

Dlhodobá účinnosť a bezpečnosť u pacientov s veľkou depresívnou poruchou sa nehodnotila ako prídavná liečba, avšak dlhodobá účinnosť a bezpečnosť sa hodnotila u dospelých pacientov v monoterapii (pozri časť 5.1).

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 udalosti vyskytovali častejšie ako u dospelých (zvýšená chuť do jedla, zvýšenie hladín prolaktínu v sére, vracanie, rinitída a synkopa) alebo môžu mať iné dôsledky u detí 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 pacientmi v rovnakom veku a s rovnakou diagnózou, ktorí dostávali placebo (pozri časť 4.8).

Samovražda/samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie

Depresia sa dáva do súvislosti so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodzovania a samovrážd (príhod súvisiacich so samovraždou). Toto riziko pretrváva až do dosiahnutia významnej remisie. Nakoľko k zlepšeniu nedochádza v prvých týždňoch liečby alebo v ďalších týždňoch, pacientov je potrebné starostlivo sledovať, až kým nedôjde k významnému zlepšeniu stavu. Klinická prax všeobecne poukazuje na to, že riziko samovraždy sa môže v počiatkových štádiách zlepšovania stavu zvyšovať.

Okrem toho lekári majú zvážiť potenciálne riziko udalostí súvisiacich so samovraždou po náhlom ukončení liečby kvetiapiénom vzhľadom na rizikové faktory ochorenia, na ktoré boli liečení.

Iné psychické poruchy, na ktoré sa predpisuje kvetiapín, 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 klinických skúšaní s antidepressívami kontrolovaných placebom u dospelých pacientov s psychickými poruchami poukázala na vyššie riziko samovražedného správania u pacientov mladších ako 25 rokov liečených antidepressívami 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 krátko trvajúcich placebom kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov s veľkými depresívnymi epizódami v rámci bipolárnej poruchy sa pozorovalo u mladých dospelých pacientov (mladších ako 25 rokov), ktorí boli liečení kvetiapínom, zvýšené riziko pokusov o samovraždu v porovnaní s tými, ktorí boli liečení placebom (3,0 % vs 0 %, v uvedenom poradí). V klinických štúdiách u pacientov s veľkou depresívnou poruchou bol výskyt pokusov o samovraždu pozorovaný u dospievajúcich pacientov (mladších ako 25 rokov) 2,1 % (3/144) pri kvetiapíne a 1,3 % (1/75) u placeba. Retrospektívna štúdia založená na populácii skúmajúca kvetiapín pri liečbe 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 pozorované riziko zhoršenia metabolického profilu, vrátane zmien telesnej hmotnosti, koncentráciu glukózy v krvi (pozri hyperglykémia) a lipidov v krvi, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaní sa majú metabolické parametre pacienta stanoviť na začiatku liečby a zmeny v týchto parametroch sa majú pravidelne kontrolovať počas liečby. Zhoršenie týchto parametrov sa má primerane liečiť (pozri tiež časť 4.8).

Extrapyramídové symptómy

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní s dospelými pacientmi bol kvetiapín spojený so zvýšeným výskytom extrapyramídových symptómov (EPS) v porovnaní s placebom u pacientov s epizódami ťažkej depresie pri bipolárnej poruche a veľkej depresívnej poruche (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 prejaví prejav a symptómy tardívnej dyskinézy, je potrebné zvážiť redukciu dávky alebo ukončenie liečby kvetiapínom. Symptómy tardívnej dyskinézy sa môžu zhoršiť alebo dokonca objaviť po ukončení liečby (pozri časť 4.8).

Somnolencia a závraty

Liečba kvetiapínom je spojená so somnolenciou a podobnými symptómami ako je sedácia (pozri časť 4.8). V klinickom skúšaní sa počas liečby pacientov s bipolárnou depresiou a veľkou depresívnou poruchou 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 symptómy nezlepšia a môže byť potrebné zvážiť ukončenie liečby.

Ortostatická hypotenzia

Liečba kvetiapínom 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 opatnosť, kým si na možné účinky liečby zvyknú.

Zvýšená opatnosť je potrebná pri podávaní kvetiapínu pacientom so známymi kardiovaskulárnymi a cerebrovaskulárnymi ochoreniami alebo s inými ochoreniami, ktoré predisponujú ku vzniku hypotenzie. Ak sa vyskytne ortostatická hypotenzia, je potrebné zvážiť redukciu dávok alebo pomalšiu titráciu dávok, najmä u pacientov s existujúcim kardiovaskulárnym ochorením.

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 opatrne.

Záchvaty svalových kŕčov

V kontrolovaných klinických skúšaní nebol zistený rozdiel vo výskyte záchvatov svalových kŕčov medzi pacientmi liečenými kvetiapínom a tými, ktorým sa podávalo placebo. Nie sú dostupné údaje o incidencii záchvatov u pacientov so záchvatmi svalových kŕčov v anamnéze. Rovnako ako u iných antipsychotík sa odporúča venovať zvýšenú pozornosť tým pacientom, ktorí udávajú výskyt záchvatov svalových kŕčov v anamnéze (pozri časť 4.8).

Malígn neuroleptický syndróm

Malígn neuroleptický syndróm sa môže vyskytnúť pri antipsychotickej liečbe vrátane liečby kvetiapínom (pozri časť 4.8). Klinické prejavy zahŕňajú hypertermiu, zmenu psychického stavu, svalovú rigiditu, vegetatívnu instabilitu a zvýšenie kreatínfosfokinázy. V týchto prípadoch je treba terapiu kvetiapínom prerušiť a začať vhodnú liečbu.

Ťažká neutropénia a agranulocytóza

Ťažká neutropénia (počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$) bola zaznamenaná v klinických skúšaní kvetiapínu. Väčšina prípadov ťažkej neutropénie sa vyskytla v priebehu niekoľkých mesiacov po začiatku terapie kvetiapínom. Nie je tu zjavný vzťah k dávke. Počas obdobia po uvedení lieku na trh boli niektoré prípady smrteľné. Možné rizikové faktory neutropénie zahŕňajú latentný nízky počet bielych krviniek (WBC) a liekmi vyvolanú neutropéniu v anamnéze.

Avšak niektoré prípady sa vyskytli u pacientov bez latentných rizikových faktorov. Podávanie kvetiapínu sa musí ukončiť u pacientov s počtom neutrofilov $< 1,0 \times 10^9/l$. Pacientov je nutné pozorovať, či sa u nich neobjavia znaky a symptómy infekcie, a treba sledovať ich počty neutrofilov (pokiaľ neprekročia 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 a títo pacienti majú byť vhodne klinicky liečení.

Pacientov treba upozorniť, aby okamžite hlásili znaky/príznaky súvisiace s agranulocytózou alebo infekciou (napr. horúčka, slabosť, letargia, alebo bolesť hrdla) kedykoľvek počas liečby kvetiapínom. Týmto pacientom sa má okamžite stanoviť počet bielych krviniek a celkový počet neutrofilov, hlavne v prípade ak chýbajú predisponujúce faktory.

Anticholinergné (muskarínové) účinky

Norkvetiapín, aktívny metabolit kvetiapínu, má stredne silnú až silnú afinitu k niekoľkým podtypom muskarínových receptorov. To prispieva k výskytu nežiaducich reakcií odrážajúcich anticholinergné účinky, keď sa kvetiapín používa v odporúčaných dávkach, keď sa používa súbežne s inými liekmi s anticholinergným účinkom a pri predávkovaní. Kvetiapín sa má používať opatrne u pacientov užívajúcich lieky s anticholinergnými (muskarínovými) účinkami. Kvetiapín sa má používať opatrne 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 pečeneých enzýmov, akými sú karbamazepín alebo fenytoín sa značne znižuje plazmatická koncentrácia kvetiapínu, čo môže ovplyvniť účinnosť terapie kvetiapínom. Pacientom, ktorí užívajú induktory pečeneých enzýmov, je možné nasadiť liečbu kvetiapínom iba v tom prípade, ak prínos liečby prevyší možné riziko z vysadenia induktora pečeneých enzýmov. Je dôležité, aby akákoľvek zmena v liečbe induktorom bola postupná, niekedy

je potrebné zameniť induktor za liek neindukujúci pečenevé enzýmy (napr. valproát sodný).

Telesná hmotnosť

U pacientov, ktorí sa liečili kvetiapiénom sa hlásil 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 sa zaznamenalo, že počas liečby kvetiapiénom sa zriedkavo vyskytla hyperglykémia a/alebo rozvoj alebo exacerbácia diabetu niekedy s ketoacidózou alebo kómou, vrátane prípadov končiacich fatálne (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch sa pred tým zaznamenal nárast telesnej hmotnosti, ktorý môže byť predisponujúcim faktorom. Vhodné klinické sledovanie sa odporúča v súlade s využitím odporúčaní týkajúcich sa antipsychotík. Je potrebné, aby pacienti užívajúci antipsychotiká, vrátane kvetiapiínu, boli sledovaní na známky a príznaky hyperglykémie (akými sú polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť) a pacienti s diabetom mellitus alebo s rizikovými faktormi pre diabetes mellitus majú byť pravidelne sledovaní z hľadiska zhoršenia kontroly glukózy. Telesná hmotnosť sa má pravidelne sledovať.

Lipidy

V klinických skúšaniach s kvetiapiénom sa pozorovalo zvýšenie koncentrácie triglyceridov, LDL a celkového cholesterolu a zníženie koncentrácie HDL (pozri časť 4.8). Zmena koncentrácie lipidov sa má liečiť na základe klinickej potreby.

Predĺženie QT intervalu

V klinických skúšaniach a pri užívaní v súlade s SPC nebolo užívanie kvetiapiínu spojené s trvalým predĺžením absolútneho QT intervalu. Po uvedení lieku na trh bolo hlásené predĺženie intervalu QT pri užívaní kvetiapiínu v terapeutických dávkach (pozri časť 4.8) a pri predávkovaní (pozri časť 4.9). Opatrnosť je podobne ako v prípade ostatných antipsychotík potrebná aj pri predpisovaní kvetiapiínu pacientom s kardiovaskulárnym ochorením alebo s predĺžením intervalu QT v rodinnej anamnéze. Opatrnosť je potrebná aj pri predpisovaní kvetiapiínu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú interval QT, alebo pri súčasnom podávaní neuroleptík, najmä u starších pacientov, u pacientov s vrodeným syndrómom predĺženého QT intervalu, kongestívnym zlyhaním srdca, hypertrofiou srdca, hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou (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 kvetiapiénom.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

Pri liečbe kvetiapiénom sa veľmi zriedkavo hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reaction, SCAR), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), akútnej generalizovanej exantematóznej 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 smrteľné. SCAR sa bežne vyskytujú ako jeden alebo viacero nasledujúcich príznakov: rozsiahla kožná vyrážka, ktorá môže byť svrbivá alebo spojená s pustulami, exfoliatívna dermatitída, horúčka, lymfadenopatia a možná eozinofília alebo neutrofilia. Väčšina týchto reakcií sa vyskytla do 4 týždňov od začiatku liečby kvetiapiénom, niektoré reakcie DRESS sa vyskytli do 6 týždňov od začiatku liečby kvetiapiénom. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto závažné kožné reakcie, kvetiapiín sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Ukončenie liečby

Akútne príznaky z vysadenia lieku, ako je insomnia, nauzea, bolesť hlavy, hnačka, vracanie, závraty a podráždenosť, boli popísané po náhlom ukončení liečby kvetiapiénom. Odporúča sa postupné vysadzovanie lieku po dobu najmenej jedného až dvoch týždňov (pozri časť 4.8).

Starší ľudia 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 populácie trpiacej demenciou sa vyskytlo približne trojnásobne zvýšené riziko cerebrovaskulárnych nežiaducich udalostí. Mechanizmus vzniku tohto zvýšenia rizika nie je známy. Zvýšené riziko sa nedá vylúčiť ani pre iné antipsychotiká alebo iné populácie pacientov. Pri podávaní kvetiapínu pacientom s rizikovými faktormi pre vznik cievnej mozgovej príhody je potrebná zvýšená opatrnosť.

V metaanalýze atypických antipsychotík sa zistilo, že starší ľudia so psychózou súvisiacou s demenciou majú zvýšené riziko úmrtia v porovnaní s placebom. V dvoch 10-týždňových placebom kontrolovaných skúšaní s kvetiapínom u rovnakej populácie pacientov (n = 710; priemerný vek: 83 rokov; vekové rozpätie: 56 – 99 rokov) bola mortalita u pacientov liečených kvetiapínom 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 (PCH)/parkinsonizmom

Retrospektívna štúdia založená na populácii skúmajúca kvetiapín pri liečbe pacientov s MDD preukázala zvýšené riziko úmrtia počas užívania kvetiapínu u pacientov vo veku > 65 rokov. Táto asociácia nebola prítomná po odstránení pacientov s PCH z analýzy. Pri predpisovaní kvetiapínu starším pacientom s PCH je potrebná opatrnosť.

Dysfágia

Dysfágia (pozri časť 4.8) sa hlásila v súvislosti s kvetiapínom. 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 hlásila v súvislosti s kvetiapínom (pozri časť 4.8). Tieto zahŕňali aj fatálne hlásenia u pacientov s vyšším rizikom intestinálnej obštrukcie, vrátane tých, ktorí užívali súčasne viac liekov znižujúcich intestinálnu motilitu a/alebo nemuseli hlásiť príznaky zápchy. Pacienti s intestinálnou obštrukciou/ileom sa majú starostlivo monitorovať a urgentne liečiť.

Venózna trombembólia (VTE)

Prípady venózneho trombembólie (VTE) sa vyskytli po podaní antipsychotických liekov. Nakoľko pacienti liečení antipsychotikami majú často prítomné získané rizikové faktory na VTE, preto majú byť všetky možné rizikové faktory VTE zistené identifikovať pred a počas liečby kvetiapínom a majú sa prijať preventívne opatrenia.

Pankreatitída

V klinických skúšaní a v priebehu postmarketingovej praxe bola hlásená pankreatitída. V rámci postmarketingových hlásení, hoci nie všetky prípady boli spojené s rizikovými faktormi, malo veľa pacientov faktory, o ktorých je známe, že sú spojené s pankreatitídou, ako je zvýšenie triglyceridov (pozri časť 4.4), žlčové kamene a konzumácia alkoholu.

Dodatočná informácia

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

Nesprávne použitie a zneužitie

Boli hlásené prípady nesprávneho používania a zneužívania. Treba byť opatrný pri predpisovaní kvetiapínu pacientom s anamnézou zneužívania alkoholu alebo liekov.

Laktóza

Ketilept Prolong tablety s predĺženým uvoľňovaním obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

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 alebo s alkoholom.

Opatrnosť je potrebná pri liečbe pacientov užívajúcich iné lieky s anticholinergnými (muskarínovými) účinkami (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- až 8-násobné zvýšenie AUC kvetiapínu. Preto je súbežné podávanie kvetiapínu a inhibítorov CYP3A4 kontraindikované. Takisto sa neodporúča konzumovať grapefruitovú šťavu počas liečby kvetiapínom.

V klinických skúškach zameraných na sledovanie farmakokinetiky, v ktorých sa podávali opakované dávky kvetiapínu pred a počas liečby karbamazepínom (známy induktor pečenej enzýmov), súbežne podaný karbamazepín výrazne zvýšil klírens kvetiapínu. Toto zvýšenie klirensu znižuje systémovú expozíciu kvetiapínu (zistené pomocou AUC) priemerne na 13 % hodnôt zistených u pacientov, ktorým sa podával kvetiapín samotný; u niektorých pacientov sa pozorovalo ešte väčšie zníženie. V dôsledku tejto interakcie sa môžu vyskytnúť nižšie plazmatické koncentrácie kvetiapínu, čo môže ovplyvniť účinnosť liečby kvetiapínom. Súbežné užívanie kvetiapínu s fenytoínom (ďalší induktor mikrozomálnych enzýmov) spôsobilo enormné zvýšenie klirensu kvetiapínu, približne o 450 %. Pacientom, ktorí užívajú induktory pečenej enzýmov, sa má podávať kvetiapín iba v tom prípade, ak lekár rozhodne, že prínos liečby prevyší 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) (pozri časť 4.4).

Farmakokinetika kvetiapínu nie je významne ovplyvnená pri súbežnom podávaní antidepresív – imipramínu (známy inhibítor CYP 2D6) alebo fluoxetínu (známy inhibítor CYP 3A4 a CYP 2D6).

Farmakokinetika kvetiapínu nie je významne ovplyvnená pri súbežnom podávaní s antipsychotikami – risperidónom alebo haloperidolom. Súbežné podávanie kvetiapínu a tioridazínu spôsobuje zvýšenie klirensu kvetiapínu približne o 70 %.

Farmakokinetika kvetiapínu nie je ovplyvnená súbežným podávaním cimetidínu.

Farmakokinetika lítia nie je ovplyvnená súbežným podávaním kvetiapínu.

V 6-týždňovej randomizovanej štúdii s lítiom súbežne podávaným s kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním oproti placebo súbežne podávaným 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).

Pri súbežnom podávaní valproátu sodného a kvetiapínu farmakokinetika oboch látok nebola klinicky významne ovplyvnená. 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.

Interakčné štúdie s bežne podávanými liekmi ovplyvňujúcimi kardiovaskulárny systém neboli vykonané.

Potrebná je opatnosť, ak sa kvetiapín podáva súbežne s inými liekmi zapríčiňujúcimi elektrolytovú nerovnováhu alebo predĺženie QT intervalu.

U pacientov, ktorí užívali kvetiapín, sa vyskytli hlásenia o výsledkoch falošnej pozitivity v enzýmových imunologických testoch pre metadón a tricyklické antidepresíva. Odporúča sa otázne výsledky imunologického skríningu potvrdiť vhodnou chromatografickou technikou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Prvý trimester

Malé množstvo publikovaných údajov z gravidít, počas ktorých ženy užívali kvetiapín (t. j. medzi 300 – 1 000 ukončených gravidít), vrátane individuálnych hlásení a niektorých observačných štúdií nenaznačuje zvýšené riziko malformácií spôsobených liečbou. Avšak na základe všetkých dostupných údajov sa nedajú urobiť definitívne závery. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Preto sa môže kvetiapín podávať v gravidite len ak prínosy liečby prevýšia potenciálne riziká.

Tretí trimester

Novorodenci, vystavení pôsobeniu antipsychotík (vrátane kvetiapínu) počas tretieho trimestra gravidity matky, sú vystavení riziku nežiaducich reakcií vrátane extrapyramídálnych príznakov a/alebo syndrómu z vysadenia, ktoré môžu byť premenlivé čo sa týka závažnosti a dĺžky trvania po pôrode. Boli hlásené prípady agitovanosti, hypertónie, hypotónie, trasu, 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 kvetiapínu do materského mlieka sa zdá, že vylučovanie kvetiapínu pri terapeutických dávkach je nekonzistentné. Kvôli chýbajúcim presnejším údajom, sa rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu kvetiapínom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Účinky kvetiapínu na fertilitu neboli hodnotené. Účinky súvisiace so zvýšenou hladinou prolaktínu sa pozorovali u potkanov, avšak tieto nie sú priamo relevantné u človeka (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na primárne účinky kvetiapínu na centrálny nervový systém môže kvetiapín interferovať s činnosťami, ktoré si vyžadujú pozornosť. Preto je treba pacientov upozorniť, aby neriadili vozidlá ani neobsluhovali stroje, pokiaľ nie je známa ich individuálna reakcia na kvetiapín.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie 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.

V súvislosti s liečbou kvetiapínom sa hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS).

Výskyt nežiaducich účinkov spojených s užívaním kvetiapínu je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 1) vo formáte odporúčanom Radou medzinárodných organizácií lekárskeho vied (Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group 1995)).

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie spojené s liečbou kvetiapiénom

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 ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

TOS	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	zníženie hladiny hemoglobínu ²²	leukopénia ^{1, 28} , zníženie počtu neutrofilov, zvýšenie počtu eozinofilov ²⁷	neutropénia ¹ , trombocytopénia, anémia, zníženie počtu krvných doštičiek ¹³	agranulocytóza ²⁶		
<i>Poruchy imunitného systému</i>			hypersenzitivita (vrátane alergických kožných reakcií)		anafylaktická reakcia ⁵	
<i>Poruchy endokrinného systému</i>		hyperprolaktinémia ¹⁵ , zníženie celkového T4 ²⁴ , zníženie voľného T4 ²⁴ , zníženie celkového T3 ²⁴ , zvýšenie TSH ²⁴	zníženie voľného T3 ²⁴ , hypothyreóza ²¹		neprimeraná sekrécia antidiuretického hormónu	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	zvýšenie hladiny sérových triglyceridov ^{10,30} , zvýšenie celkového cholesterolu (hlavne LDL-cholesterolu) ^{11,30} , zníženie hladiny HDL cholesterolu ^{17,30} , zvyšovanie hmotnosti ^{8,30}	zvýšená chuť do jedla, zvýšenie glukózy v krvi až do hyperglykemických hodnôt ^{6,30}	hyponatriémia ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1,5} , exacerbácia existujúceho diabetu	metabolický syndróm ²⁹		
<i>Psychické poruchy</i>		abnormálne sny a nočná mora, samovražedné myšlienky a samovra-		somnambulizmus a ďalšie súvisiace stavy ako je rozprávanie počas		

		žedné správanie ²⁰		spánku a poruchy príjmu potravy		
<i>Poruchy nervového systému</i>	závrat ^{4,16} , somnolencia ^{2,16} , bolesť hlavy, extrapyramídové príznaky ^{1,21}	dyzartria	záchvat kŕčov ¹ , syndróm nepokojných nôh, tardívna dyskinéza ^{1,5} , synkopa ^{4,16} , stav zmätenosti			
<i>Poruchy oka</i>		rozmazané videnie				
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>		tachykardia ⁴ , palpitácie ²³	predĺženie QT intervalu ^{1,12,18} , bradykardia ³²			kardiomyopatia, myokarditída
<i>Poruchy ciev</i>		ortostatická hypotenzia ^{4, 16}		venózy tromboembolizmus 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 pečene a žlčových ciest</i>		zvýšenie hladín alanínaminotransferázy (ALT) v sére ³ , zvýšenie hladín gama-GT ³	zvýšenie hladín aspartátaminotransferázy (AST) ³	žltáčka ⁵ , hepatitída		
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>					angioedém ⁵ Stevensov-Johnsonov syndróm ⁵	toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém, akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP), lieková vyrážka s eozinofiliou a

						systemovým i príznakmi (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), kožná vaskulitída
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>					rabdomyo- lýza	
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>			retencia moču			
<i>Stavy v gravidite, v šestonedelí a v perinatál- nom období</i>						novorode- necký syndróm z vysade- nia ³¹
<i>Poruchy reprodukčné- ho systému a prsíkov</i>			sexuálna dysfunkcia	priapizmus, galaktorea, opuch prsíkov, menštruač- né poruchy		
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	symptómy súvisiace s vysadením lieku ^{1,9}	ľahká asténia, periférny edém, podrážde- nosť, pyrexia		malígy neurolep- tický syndróm ¹ , hypotermia		
<i>Vyšetrenia</i>				zvýšenie keratín- fosfokinázy v krvi ¹⁴		

(1) Pozri časť 4.4.

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

(3) U niektorých pacientov užívajúcich kvetiapín dochádzalo k asymptomatickému zvýšeniu (posun od normálu k $\geq 3 \times$ HLN kedykoľvek) sérových transamináz (ALT, AST) alebo gamaglutamyltranspeptidázy. Zvýšené hodnoty sa pri pokračujúcej liečbe obyčajne vrátili k normálu.

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

(5) Frekvencia týchto nežiaducich reakcií sa zistila len z postmarketingových údajov týkajúcich sa tabliet kvetiapínu s okamžitým uvoľňovaním.

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

(7) Zvýšený výskyt dysfágie pri užívaní kvetiapínu v porovnaní s placebom bol pozorovaný len v klinických skúšaní 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 klinických skúšaníach monoterapie, ktoré boli zamerané na vyhodnotenie symptómov z vysadenia liečby, boli najčastejšie pozorované nasledujúce symptómy z vysadenia lieku: insomnie, nauzea, bolesť hlavy, diareja, vracanie, závraty a podráždenosť. Výskyt týchto reakcií sa signifikantne znížil týždeň po ukončení podávania.
- (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. Zvýšenie hladiny LDL cholesterolu o ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) bolo veľmi časté. Priemerná zmena u pacientov, u ktorých sa takéto zvýšenie zistilo, predstavovala 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 udalostí 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) u mužov: > 30 μ g/l ($> 1304,34$ pmol/l) u žien: 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 posun QTc od < 450 ms po ≥ 450 ms s ≥ 30 ms zvýšením. V placebom kontrolovaných štúdiách liečby kvetiapiénom bolo zistené, že priemerná zmena a výskyt pacientov, u ktorých došlo k posunu na klinicky významnú hladinu, sú podobné v skupine s kvetiapiénom i s placebom.
- (19) Posun z > 132 mmol/l na ≤ 132 mmol/l aspoň v jednom prípade.
- (20) V priebehu liečby kvetiapiénom alebo skoro po vysadení liečby boli hlásené prípady samovražedných myšlienok a samovražedného správania (pozri časti 4.4 a 5.1).
- (21) Pozri časť 5.1.
- (22) Znížený hemoglobín ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) u mužov, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) u žien aspoň jeden prípad sa vyskytol u 11 % kvetiapiénom liečených pacientov vo všetkých štúdiách, vrátane rozšírených nezaslepených štúdií. U týchto pacientov bola stredná hodnota maximálneho zníženia hemoglobínu vždy -1,50 g/dl.
- (23) Tieto hlásenia sa často vyskytovali pri tachykardii, závratoch, ortostatickej hypotenzii a/alebo latentnom kardio/respiračnom ochorení.
- (24) Založené na posune z normálnej východiskovej k potenciálne klinicky významnej hodnote kedykoľvek vo všetkých skúškach. Posun v celkového T₄, voľného T₄ celkového T₃ a voľného T₃, sú definované ako $< 0,8 \times LLN$ (pmol/l) a posun v TSH je > 5 mIU/l kedykoľvek.
- (25) Na základe zvýšenej miery vracania u starších ľudí (≥ 65 rokov).
- (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 založené na frekvencii pacientov s ťažkou neutropéniou ($< 0,5 \times 10^9/l$) a infekciou počas všetkých klinických skúšaní s kvetiapiénom (pozri časť 4.4).
- (27) Založené na posune z normálnej východiskovej k potenciálne klinicky významnej hodnote kedykoľvek potom vo všetkých skúškach. Posun v počte eozinofilov je definovaný ako $> 1 \times 10^9$ buniek/l kedykoľvek.
- (28) Založené na posune z normálnej východiskovej k potenciálne klinicky významnej hodnote kedykoľvek potom vo všetkých skúškach. Posun v počte bielych krviniek (white blood cells WBCs) je definovaný ako $\leq 3 \times 10^9$ buniek/l kedykoľvek.
- (29) Založené na hláseniach metabolického syndrómu ako nežiaducej reakcie vo všetkých klinických štúdiách s kvetiapiénom.
- (30) V klinických skúšaníach sa zistilo u niektorých pacientov zhoršenie viac než jedného z metabolických faktorov: zmeny telesnej hmotnosti, hladiny glukózy v krvi 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 nežiaducej reakcie bradykardie a súvisiacich udalostí vo všetkých klinických štúdiách s kvetiapiénom.
- (33) Na základe jednej 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

Tie isté nežiaduce reakcie, ktoré sú opísané vyššie u dospelých, je potrebné zvažovať u detí a dospievajúcich. Nasledovná tabuľka súhrnne uvádza nežiaduce reakcie, ktorých výskyt je u detí a dospievajúcich pacientov (10 – 17 rokov) častejší v porovnaní s dospelými pacientmi alebo nežiaduce reakcie, ktoré sa u dospelých nezistili.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie u detí a dospievajúcich súvisiace s liečbou kvetiapínom, ktorých výskyt je častejší ako u dospelých, alebo 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 ($< 1/10\ 000$).

TOC	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
Poruchy ciev	zvýšenie krvného tlaku ²	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		rinitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	vracanie	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		podráždenosť ³

(1) Hladiny prolaktínu (pacienti < 18 rokov): $> 20\ \mu\text{g/l}$ ($> 869,56\ \text{pmol/l}$) mužské pohlavie; $> 26\ \mu\text{g/l}$ ($> 1130,428\ \text{pmol/l}$) ženské pohlavie kedykoľvek. U menej ako 1 % pacientov bolo zvýšenie hladiny prolaktínu $> 100\ \mu\text{g/l}$.

(2) Na základe zmeny presahujúcej klinicky významné limity (prevzaté z kritérií National Institutes of Health) alebo zvýšenie $> 20\ \text{mmHg}$ pre systolický alebo $> 10\ \text{mmHg}$ pre diastolický tlak kedykoľvek v dvoch krátkodobých (3 až 6 týždňov) placebom kontrolovaných klinických skúšaní u detí a dospievajúcich.

(3) Poznámka: frekvencia výskytu je rovnaká ako u dospelých, ale podráždenosť by mohla u detí a dospievajúcich súvisieť s odlišnými klinickými dôsledkami ako u dospelých.

(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 prejavy 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, útlmu dýchania, retencii moču, zmätenosti, delíriu a/alebo nepokoju, kóme a smrti.

U pacientov s latentným ťažkým kardiovaskulárnym ochorením je zvýšené riziko účinkov

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, sledovania a podpory kardiovaskulárneho systému.

Na základe publikovanej literatúry, pacienti s delíriom a agitáciou a čisto anticholinergným syndrómom sa môžu liečiť podaním fyzostigmínu 1 – 2 mg (za kontinuálneho monitorovania EKG). Toto sa neodporúča ako štandardná liečba, kvôli potenciálne negatívnemu účinku fyzostigmínu na srdcovú vodivosť. Fyzostigmín sa môže použiť len ak nie sú odchýlky na EKG. Nepoužívajte fyzostigmín v prípade arytmií, akéhokoľvek stupňa srdcovej blokády alebo rozšírenia QRS komplexu.

Prevenia absorpcie nadmernej dávky sa síce neskúmala, no môže sa zväziť výplach žalúdka pri ťažkých otravách a ak je to možné vykonať ho do jednej hodiny od užitia. Podanie aktívneho uhlia sa môže zväziť.

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 v nastavení kvetiapínom vyvolanej alfa blokády.

Starostlivý lekársky dohľad a sledovanie životných funkcií musí pokračovať až do úplného vyliečenia pacienta.

V prípade predávkovania kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s predávkovaním kvetiapínom s okamžitým uvoľňovaním dochádza k oneskoreniu maximálnej sedácie a maximálnej pulzovej frekvencie a predĺženému zotavovaniu sa.

V prípade predávkovania kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním sa hlásila tvorba žalúdočných bezoárov a na ďalšie usmernenie manažmentu pacienta sa odporúča vhodná diagnostická zobrazovacia metóda. Rutinný výplach žalúdka nemusí byť pri odstraňovaní bezoáru účinný kvôli lepkavej konzistencii hmoty.

V niektorých prípadoch sa úspešne vykonalo endoskopické odstránenie farmakobezoáru.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, Antipsychotiká; Diazepíny, oxazepíny, tiazepríny a oxepíny,
ATC kód: N05AH04

Mechanizmus účinku

Kvetiapín je atypické antipsychotikum. Kvetiapín a aktívny plazmatický metabolit, norkvetiapín reagujú s celým radom neurotransmitterových receptorov. Kvetiapín a norkvetiapín majú afinitu k serotonínovým (5HT₂) a k dopamínovým D₁ a D₂ receptorom v mozgu. Klinické antipsychotické vlastnosti kvetiapínu v porovnaní s typickými antipsychotikami a jeho slabý extrapyramídový vedľajší účinok (EPS) sa pripisujú práve kombinácii receptorového antagonizmu s vyššou selektivitou pre 5HT₂ oproti D₂. Kvetiapín a norkvetiapín nemajú výraznú afinitu k benzodiazepínovým receptorom, ale majú vysokú afinitu k histamínovým a adrenergným alfa1-receptorom a strednú afinitu k adrenergným alfa2-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 anticholinergnými (muskarínovými) účinkami. Inhibícia NET norkvetiapínom a jeho pôsobenie ako parciálny agonista na 5HT_{1A} receptore môže prispievať k terapeutickému účinku kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním 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 a zvyšuje koncentráciu metabolitov dopamínu, čo je neurochemický index blokády D₂ receptorov.

V predklinických testoch určených na odhadnutie extrapyramídového syndrómu sa kvetiapín nepodobá typickým antipsychotikám, má profil atypického antipsychotika. 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.

Klinická účinnosť

Schizofrénia

Účinnosť kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním v liečbe schizofrénie sa preukázala v 6-týždňovom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní u pacientov spĺňajúcich DSM-IV kritériá pre schizofréniu a v jednom aktívne kontrolovanom klinickom skúšaní u ambulantne liečených, klinicky stabilizovaných schizofrenikov, pri ktorom sa pacientom menila liečba z kvetiapínu s okamžitým uvoľňovaním na kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním.

V placebom kontrolovanom skúšaní bola hlavným ukazovateľom zmena z východiskovej hodnoty na koncovú v celkovom PANSS skóre (Positive and Negative Symptom Scale). Užívanie kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním v dávkach 400 mg/deň, 600 mg/deň a 800 mg/deň bolo spojené so štatisticky významným zlepšením psychotických symptómov v porovnaní s placebom. Výraznejší efekt sa pozoroval pri dávkach 600 mg a 800 mg ako pri dávke 400 mg.

V 6-týždňovom klinickom skúšaní, pri ktorom sa pacientom menila liečba z kvetiapínu s okamžitým uvoľňovaním na kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním, bolo hlavným cieľom zistiť percento pacientov s nedostatočným terapeutickým účinkom, t. j. ktorí prerušili liečbu kvôli jej nedostatočnému efektu alebo u ktorých sa celkové PANSS skóre zvýšilo o 20 % alebo viac od randomizácie po niektorú z monitorovacích návštev. U pacientov stabilizovaných pri liečbe kvetiapínom s okamžitým uvoľňovaním v dávke 400 mg až 800 mg bola účinnosť liečby zachovaná, keď sa pacientom zmenila liečba na ekvivalentnú dennú dávku kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním podávanú raz denne.

V dlhodobom skúšaní u stabilizovaných schizofrenikov, liečených udržiavacími dávkami kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním počas 16 týždňov sa kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním ukázal byť účinnejší pri prevencii relapsov v porovnaní s placebom. Odhadované riziko relapsu po 6 mesiacoch liečby bolo 14,3 % pre skupinu pacientov liečených kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní so 68,2 % u pacientov užívajúcich placebo. Priemerná dávka bola 669 mg. Počas liečby kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním v trvaní do 9 mesiacov (v priemere 7 mesiacov) sa neobjavili žiadne ďalšie nálezy týkajúce sa bezpečnosti lieku. Počet hlásení nežiaducich udalostí týkajúcich sa EPS a zvyšovania hmotnosti sa pri dlhobnej liečbe kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním nezvýšil.

Bipolárna porucha

V dvoch klinických štúdiách 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. Účinnosť kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním bola demonštrovaná významne oproti placebo v dodatočnej 3-týždňovej štúdií. Kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním sa podával v dávkach od 400 do 800 mg/deň, priemerná dávka bola približne 600 mg/deň. Údaje o kvetiapíne v kombinácii s divalproexom alebo s lítiom po 3 a 6 týždňoch liečby pri stredne ťažkých až ťažkých formách manických epizód sú obmedzené; avšak kombinovaná liečba sa dobre znášala. Výsledky preukázali aditívny účinok v 3. týždni. Druhá štúdia nepreukázala aditívny účinok v 6. týždni.

V klinickej štúdiu u pacientov s depresívnymi epizódami v rámci bipolárnej poruchy I alebo bipolárnej poruchy II kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním v dávke 300 mg/deň vykazoval vyššiu účinnosť oproti placebo v redukcii celkového MADRS skóre.

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 s okamžitým uvoľňovaním v dávke 300 mg a 600 mg signifikantne účinnejší v porovnaní s placebom liečenou skupinou pacientov 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 kvetiapín s okamžitým uvoľňovaním v dávke 300 mg a v dávke 600 mg.

V kontinuálnej fáze v dvoch z týchto skúšaní sa zistilo, že dlhodobá liečba pacientov odpovedajúcich na kvetiapín s okamžitým uvoľňovaním v dávke 300 alebo 600 mg je efektívnejšia v porovnaní s liečbou placebo s ohľadom na depresívne symptómy, ale nie je efektívnejšia pokiaľ ide o 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 6-týždňovej randomizovanej štúdiu 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 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 rekurencie u pacientov s manickými, depresívnymi alebo zmiešanými 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.

Veľké depresívne epizódy v rámci veľkej depresívnej poruchy

V dvoch krátkotrvajúcich klinických skúšaní (6 týždňov) boli zaradení pacienti s nedostatočnou odpoveďou aspoň na jedno antidepresívum. Kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním 150 mg/deň a 300 mg/deň podávaný ako prídavná liečba k prebiehajúcej liečbe antidepresívami (amitriptylínom, bupropiónom, citalopramom, duloxetínom, escitalopramom, fluoxetínom, paroxetínom, sertralínom alebo venlafaxínom) bol v porovnaní s monoterapiou antidepresívami lepší v znižovaní depresívnych príznakov na základe zlepšenia v MADRS celkovom skóre (priemerná zmena LS vs. placebo 2 – 3,3 bodu).

Dlhodobá účinnosť a bezpečnosť u pacientov s veľkou depresívnou poruchou sa nehodnotila ako prídavná liečba, ale dlhodobá účinnosť a bezpečnosť sa hodnotila u dospelých pacientov ako monoterapia (pozri nižšie).

Nasledujúce skúšky sa vykonali s kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním ako monoterapia, hoci kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním je určený iba na použitie ako prídavná liečba:

V troch zo štyroch krátkodobých (do 8 týždňov) skúšaní monoterapie u pacientov s veľkou depresívnou poruchou sa ukázalo, že kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním 50 mg, 150 mg a 300 mg/deň je účinnejší ako placebo v redukovani depresívnych symptómov merateľných zlepšením v MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) celkovom skóre (priemerná zmena LS vs. placebo 2 – 4 body).

V klinickom skúšaní monoterapie zameranom na prevenciu relapsu boli pacienti s depresívnymi epizódami stabilizovaní otvorenou liečbou kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním najmenej počas 12 týždňov randomizovaní na kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne alebo placebo počas 52 týždňov. Priemerná dávka kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním počas fázy randomizácie bola 177 mg/deň. Výskyt recidív u pacientov liečených kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním bol 14,2 % a u pacientov dostávajúcich placebo 34,4 %.

V krátkotrvajúcom (9 týždňov) skúšaní u pacientov bez známk demencie (vek 66 až 89 rokov) s veľkou depresívnou poruchou kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním flexibilne dávkovaný v rozpätí 50 mg až 300 mg denne preukázal lepšiu účinnosť ako placebo v znižovaní depresívnych symptómov na základe zlepšenia v MADRS celkovom skóre (priemerná zmena LS vs. placebo -7,54). V tomto skúšaní pacienti randomizovaní na kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním užívali 50 mg/deň (1. až 3. deň), dávka sa mohla zvýšiť na 100 mg/deň (4. deň), 150 mg/deň (8. deň) až na 300 mg/deň v závislosti od klinickej odozvy a znášanlivosti. Priemerná dávka kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním bola 160 mg/deň. Okrem výskytu extrapyramídových symptómov (pozri časť 4.8 a „Klinická bezpečnosť“ nižšie) bola znášanlivosť kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne u starších pacientov porovnateľná ako u dospelých pacientov (vo veku 18 – 65 rokov). Podiel randomizovaných pacientov vo veku nad 75 rokov predstavoval 19 %.

Klinická bezpečnosť

V krátko trvajúcich placebom kontrolovaných klinických skúšaní 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 sa liečili placebom v krátko trvajúcich placebom kontrolovaných klinických skúšaní s veľkou depresívnou poruchou a s bipolárnou depresiou. V krátko trvajúcich placebom kontrolovaných klinických skúšaní bipolárnej depresie bol združený výskyt extrapyramídových príznakov 8,9 % pre kvetiapín a 3,8 % pre placebo. V krátko trvajúcich placebom kontrolovaných klinických skúšaní s monoterapiou týkajúcich sa veľkej depresívnej poruchy bol združený výskyt extrapyramídových príznakov 5,4 % pre kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním a 3,2 % pre placebo. V krátko trvajúcom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní s monoterapiou u starších pacientov s veľkou depresívnou poruchou bol združený výskyt extrapyramídových príznakov 9,0 % pre kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním 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, psychomotorickej hyperaktivity a svalovej rigidity) v žiadnej zo skupín liečby nepresahoval 4 %.

V krátko trvajúcej placebom kontrolovannej 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, bolo 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 % u pacientov užívajúcich placebo.

6-týždňová randomizovaná štúdia s lítiom súbežne podávaným s kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním oproti placebo súbežne podávanému s kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním u dospelých pacientov s akútnou mániou naznačila, že kombinácia kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním s lítiom vedie k častejším nežiaducim udalostiam (63 % oproti 48 % v kombinácii kvetiapínu 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 kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním s pridaným lítiom (12,7 %) v porovnaní so skupinou kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním s pridaným placebom (5,5 %). Navyše väčšie percento pacientov liečených v skupine s pridaným lítiom (8,0 %) 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 kvetiapínom, nasledované randomizovaním na obdobie bez liečby, počas ktorého boli pacienti randomizovaní do skupín kvetiapínu alebo placeba. 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 placeba, 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 skúšaniach kontrolovaných placebom u starších ľudí so psychózou súvisiacou s demenciou nebol výskyt cerebrovaskulárnych nežiaducich udalostí/100 pacientorokov u pacientov liečených kvetiapínom vyšší ako u pacientov dostávajúcich placebo.

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

Liečba kvetiapínom 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 kvetiapínom, v priebehu dlhodobej liečby nedošlo k jeho ďalšej redukcii. V približne 2/3 všetkých prípadov vysadenie liečby kvetiapínom spôsobilo návrat celkového a voľného T_4 na pôvodné hodnoty, bez ohľadu na dobu trvania liečby.

Katarakta/zákal šošovky

V klinickom skúšaní hodnotiacom kataraktogénny potenciál kvetiapínu (200 – 800 mg/deň) voči risperidónu (2 – 8 mg/deň) u pacientov so schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou percento pacientov so zvýšeným zákalom šošovky nebolo vyššie pri kvetiapíne (4 %) v porovnaní s risperidónom (10 %) u pacientov s expozíciou minimálne 21 mesiacov.

Pediatriká populácia

Klinická účinnosť

Účinnosť a bezpečnosť kvetiapínu 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 skúšaniach boli vyradení pacienti, ktorí neodpovedali na kvetiapín. Liečba kvetiapínom sa začala dávkou 50 mg/deň, 2. deň sa dávka zvýšila na 100 mg/deň a potom bola dávka titrovaná na cieľovú

dávku (mánia 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 kvetiapín 400 mg/deň a - 6,56 pre kvetiapín 600 mg/deň. Podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu (zlepšenie YMRS \geq 50 %) predstavoval 64 % pre kvetiapín 400 mg/deň, 58 % pre 600 mg/deň a 37 % pre rameno s placebom.

V klinickom skúšaní týkajúcom sa 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 režim s nízkou dávkou (400 mg/deň), ani režim s vysokou dávkou (800 mg/deň) kvetiapínu 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 placebom kontrolovanej klinickej štúdií s kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním v monoterapii u detí a dospievajúcich (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 skúšaníach 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 skúšaníach 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 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 – 800 mg/deň poskytli ďalšie informácie týkajúce sa bezpečnosti. Zvýšenie krvného tlaku sa hlásilo v pediatickej 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. Kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním dosahuje maximálne plazmatické koncentrácie kvetiapínu a norkvetiapínu približne 6 hodín po podaní (t_{max}). Maximálne rovnovážne molárne koncentrácie aktívneho metabolitu norkvetiapínu predstavujú 35 % koncentrácie kvetiapínu.

Farmakokinetika kvetiapínu a norkvetiapínu je lineárna a dávkovo úmerná pre dávky do 800 mg podané raz denne. Ak sa kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním podáva raz denne porovná

s rovnakou celkovou dennou dávkou kvetiapínium-fumarátu s okamžitým uvoľňovaním (kvetiapín s okamžitým uvoľňovaním) podávaným dvakrát denne, plocha pod krivkou plazmatická koncentrácia-čas (AUC) je ekvivalentná, ale maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) je o 13 % nižšia v rovnovážnom stave. Keď sa kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním porovná s kvetiapínom s okamžitým uvoľňovaním, AUC metabolitu norkvetiapínu je o 18 % nižšia.

V štúdií zaoberajúcej sa účinkom jedla na biologickú dostupnosť kvetiapínu sa zistilo, že jedlá s vysokým obsahom tukov spôsobujú štatisticky významné zvýšenie C_{max} (približne 50 %) a AUC (približne 20 %) kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním. Nemožno vylúčiť, že účinok jedla s vysokým obsahom tukov na liek môže byť väčší. Na porovnanie ľahké jedlo nemá významný vplyv na C_{max} a AUC kvetiapínu. Odporúča sa aby sa kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním užíval raz denne bez jedla.

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.

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 liečiva, ktorý je tiež sprostredkovaný cytochrómom P450. Na základe skúšok na zvieratách sa zdá, že kvetiapín môže indukovať cytochróm P450. V špecifickej interakčnej skúške so psychotickými pacientmi sa však nezistilo žiadne zvýšenie aktivity cytochrómu P450 po podaní kvetiapínu.

Eliminácia

Polčas vylučovania kvetiapínu a norkvetiapínu sú približne 7 a 12 hodín. Asi 73 % izotopom označeného liečiva sa vylúčilo močom a 21 % stolicou, pričom menej ako 5 % celkovej rádioaktívne označenej látky reprezentovalo nezmenenú látku. Priemer molárnej dávkovej frakcie voľného kvetiapínu a aktívneho humánneho metabolitu norkvetiapínu v plazme je < 5 % vylúčenej močom.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

Farmakokinetika kvetiapínu sa nelíši u mužov a žien.

Starší ľudia

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 intenzívne 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 sa získali od 9 detí vo veku 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, hoci C_{max} bola u detí na hornej hranici rozmedzia pozorovaného u dospelých. AUC a C_{max} aktívneho metabolitu, norkvetiapínu, boli vyššie, približne o 62 %, resp. 49 % u detí (vo veku 10 – 12 rokov) a o 28 %, resp. 14 % u dospievajúcich (vo veku 13 – 17 rokov) v porovnaní s dospelými.

Nie sú dostupné žiadne informácie pre kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním v pediatrickej populácii.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V niekoľkých *in vitro* a *in vivo* skúškach sa nedokázala genotoxicita. 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 tyroidálnych folikulárnych buniek, zníženie plazmatických hladín T_3 , znížená koncentrácia hemoglobínu, červených a bielych krviniek; a u psov sa pozoroval zákal šošovky a katarakta (pre kataraktu/zákal šošovky pozri časť 5.1).

V štúdiu embryofetálnej toxicity u králikov bola zvýšená fetálna incidencia karpálnej/tarzálnej flexie. Tento efekt nastal v prítomnosti zjavných účinkov na matku ako napr. pokles zvyšovania hmotnosti. Tieto účinky boli zjavné pri hladinách expozície matky podobných alebo mierne nad tými u ľudí pri maximálnej terapeutickej dávke. Relevantnosť týchto zistení pre ľudí je nejasná.

V štúdiu fertility u potkanov sa pozoroval marginálny pokles fertility samcov a pseudogravidity, predĺžené obdobie diestru, zvýšený prekoitálny interval a znížený počet gravidít. Tieto účinky súvisia so zvýšenými hladinami prolaktínu a nepriamo sa týkajú ľudí v dôsledku medzidruhových odlišností pri hormonálnej kontrole reprodukcie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro

kopolymér kyseliny metakrylovej s etylakrylátom 1:1, typ A
bezdodá laktóza
stearát horečnatý
kryštalická maltóza
mastenec

Filmový obal

kopolymér kyseliny metakrylovej s etylakrylátom 1:1, typ A
trietyl-citrát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Papierová škatuľa obsahujúca príslušný počet bielych nepriehľadných PVC/PCTFE-Alu blistrov a písomnú informáciu pre používateľa.

Veľkosť balenia:

Ketilept Prolong 50 mg: 10, 30, 50, 60 a 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Ketilept Prolong 150 mg: 10, 30, 50, 60 a 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Ketilept Prolong 200 mg: 10, 30, 50, 60 a 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Ketilept Prolong 300 mg: 10, 30, 50, 60 a 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Ketilept Prolong 400 mg: 10, 30, 50, 60 a 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Ketilept Prolong 50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 68/0032/15-S

Ketilept Prolong 150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 68/0033/15-S

Ketilept Prolong 200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 68/0034/15-S

Ketilept Prolong 300 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 68/0035/15-S

Ketilept Prolong 400 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 68/0036/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. januára 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. apríla 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2022