

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVE ZLOŽENIE

Ketilept 25 mg filmom obalená tableta:

každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg kvetiapínu (vo forme 28,78 mg kvetiapínium-fumarátu).

Ketilept 100 mg filmom obalená tableta:

každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg kvetiapínu (vo forme 115,13 mg kvetiapínium-fumarátu).

Ketilept 150 mg filmom obalená tableta:

každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg kvetiapínu (vo forme 172,7 mg kvetiapínium-fumarátu).

Ketilept 200 mg filmom obalená tableta:

každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg kvetiapínu (vo forme 230,26 mg kvetiapínium-fumarátu).

Ketilept 300 mg filmom obalená tableta:

každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg kvetiapínu (vo forme 345,4 mg kvetiapínium-fumarátu).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta Ketileptu 25 mg obsahuje 4,42 mg monohydrátu laktózy.

Každá filmom obalená tableta Ketileptu 100 mg obsahuje 17,05 mg monohydrátu laktózy.

Každá filmom obalená tableta Ketileptu 150 mg obsahuje 25,46 mg monohydrátu laktózy.

Každá filmom obalená tableta Ketileptu 200 mg obsahuje 34,1 mg monohydrátu laktózy.

Každá filmom obalená tableta Ketileptu 300 mg obsahuje 50,94 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety

Ketilept 25 mg filmom obalené tablety – biele alebo takmer biele, bez zápachu alebo takmer bez zápachu, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s vytlačeným číslom „201“ na jednej strane a vytlačeným písmenom „E“ na strane druhej.

Ketilept 100 mg filmom obalené tablety – biele alebo takmer biele, bez zápachu alebo takmer bez zápachu, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s vytlačeným označením „E202“ na jednej strane.

Ketilept 150 mg filmom obalené tablety – svetloružové, bez zápachu alebo takmer bez zápachu, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety so štylizovanými znakmi E oproti sebe a deliacou ryhou na oboch stranách. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Ketilept 200 mg filmom obalené tablety – ružové, bez zápachu alebo takmer bez zápachu, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s vytlačeným znakom „E204“ na jednej strane.

Ketilept 300 mg filmom obalené tablety – biele alebo takmer biele, bez zápachu alebo takmer bez

zápachu, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s vytlačeným znakom „E205“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ketilept 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 prevenciu recidívy manických alebo depresívnych epizód u pacientov s bipolárnou poruchou, ktorí už predtým reagovali na liečbu kvetiapiénom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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.

Dávkovanie

Dospelí:

Na liečbu schizofrénie

Na liečbu schizofrénie sa Ketilept podáva 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 dávka titrovať až na odporúčanú účinnú dávku v rozmedzí od 300 do 450 mg/deň. V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti jednotlivých pacientov sa dávka môže upraviť v rozmedzí od 150 do 750 mg/deň.

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

Na liečbu manických epizód súvisiacich s bipolárnou poruchou sa Ketilept podáva dvakrát denne.

Celková denná dávka na prvé štyri dni liečby je 100 mg (1. deň), 200 mg (2. deň), 300 mg (3. deň) a 400 mg (4. deň). Ďalšie zvyšovanie dávky na 800 mg denne do dňa 6 má byť maximálne o 200 mg/deň.

V závislosti od klinickej odpovede na liečbu a znášanlivosti jednotlivých pacientov sa dávka môže upraviť v rozmedzí od 200 do 800 mg/deň. Odporúčaná účinná dávka je v rozmedzí od 400 do 800 mg/deň.

Na liečbu veľkých depresívnych epizód v rámci bipolárnej poruchy

Ketilept 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 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 liečby bipolárnej poruchy. U jednotlivých pacientov, vzhľadom na toleranciu liečby, klinické skúšania potvrdili, že je možné zvážiť 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 akútnu liečbu bipolárnej poruchy majú pokračovať v liečbe rovnakými dávkami lieku. Dávka sa môže individuálne upraviť v závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti pacienta v rozmedzí 300 – 800 mg/deň podávaná dvakrát denne. Je dôležité, aby sa na udržiavaciu liečbu použila najnižšia účinná dávka.

Starší ľudia:

Pri podávaní Ketileptu ako aj ostatných antipsychotík starším pacientom je potrebná opatrnosť, najmä pri úvodnom stanovovaní dávky.

Rýchlosť titrovania dávky má byť pomalšia a denná terapeutická dávka nižšia ako tá, ktorá sa používa u mladších pacientov, a to v závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti jednotlivého pacienta. Priemerný plazmatický klírens kvetiapínu bol nižší o 30 – 50 % u starších pacientov v porovnaní s mladšími pacientmi.

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

Pediatrická populácia:

Ketilept sa neodporúča podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, z dôvodu nedostatku údajov o jeho používaní v tejto vekovej skupine. Dostupné údaje s placebom kontrolovaných klinických skúšaní sú uvedené v častiach 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2.

Porucha funkcie obličiek:

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

Porucha funkcie pečene:

Kvetiapín sa v značnom rozsahu metabolizuje v pečeni. Preto sa má kvetiapín pacientom so známou poruchou funkcie pečene podávať opatrne, hlavne na začiatku liečby. U pacientov so známou poruchou funkcie pečene sa má začať liečba dávkou 25 mg/deň.

Dávka sa má zvyšovať o ďalších 25 až 50 mg/deň, až do dosiahnutia účinnej dávky v závislosti od klinickej odpovede a individuálnej znášanlivosti pacienta.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Ketilept sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Pediatrická populácia

Kvetiapín sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich do 18 rokov, vzhľadom na nedostatok údajov o použití v tejto vekovej skupine. Klinické štúdie s kvetiapínom ukázali, že okrem známeho bezpečnostného profilu zisteného u dospelých (pozri časť 4.8), sa niektoré nežiaduce účinky vyskytli vo vyššej frekvencii u detí a dospievajúcich v porovnaní s dospelými (zvýšená chuť do jedla, zvýšenie prolaktínu v sére vracanie, rinitída a synkopa) alebo môžu mať rozdielne dôsledky pre deti a dospievajúcich (extrapyramídové symptómy a podráždenosť) a identifikoval sa jeden nežiaduci účinok, ktorý sa predtým nepozoroval v štúdiách s dospelými pacientmi (zvýšenie krvného tlaku).

Zmeny testov funkcie štítnej žľazy boli tiež pozorované u detí a dospievajúcich.

Navyše dlhodobý vplyv bezpečnosti liečby kvetiapínom na rast a dospievanie sa neskúmal dlhšie ako 26 týždňov. Dlhodobý vplyv na kognitívny a behaviorálny vývoj nie je známy.

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách s detskými a dospievajúcimi pacientmi, bol kvetiapín spojený so zvýšeným výskytom extrapyramídových symptómov (EPS) v porovnaní s placebom u pacientov so schizofréniou, bipolárnou mániou a bipolárnou depresiou (pozri časť 4.8).

Samovražda/samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie

Depresia v rámci bipolárnej poruchy sa dáva do súvislosti so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodením a samovraždou (udalosti spojené so samovraždou). Toto riziko pretrváva až do nástupu zjavnej remisie. Nakoľko sa zlepšenie nemusí ukázať 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.

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

Iné psychiatrické stavy, na liečbu ktorých sa predpisuje kvetiapín, môžu byť tiež spojené 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. Metaanalýza placebo-kontrolovaných klinických skúšaní antidepresívnych liekov u dospelých pacientov so psychiatrickými poruchami ukázala zvýšené riziko samovražedného správania s antidepresívami v porovnaní s placebo 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 placebo-kontrolovaných klinických skúšaniach pacientov s veľkými depresívnymi epizódami v rámci bipolárnej poruchy sa pozorovalo zvýšené riziko príznakov súvisiacich so samovraždou u mladých dospelých pacientov (mladších ako 25 rokov), ktorí boli liečení kvetiapiénom v porovnaní s tými liečenými placebo (3,0 % vs. 0 %). V populačnej retrospektívnej štúdií s kvetiapiénom v liečbe pacientov so závažnou depresívnou poruchou sa zaznamenalo zvýšené riziko sebapoškodzovania a samovrážd u pacientov vo veku od 25 do 64 rokov bez sebapoškodzovania v anamnéze pri užívaní kvetiapiínu s inými antidepresívami.

Metabolické riziko

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

Extrapyramídové symptómy

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

Používanie kvetiapiínu bolo spojené s rozvojom akatízie charakterizovanej subjektívne nepríjemným alebo stresujúcim nepokojom a potrebou pohybovať sa, často sprevádzanej neschopnosťou pokojne sedieť alebo stáť. To sa s najväčšou pravdepodobnosťou vyskytuje počas niekoľkých prvých týždňov liečby. U pacientov s týmito príznakmi môže byť zvyšovanie dávky škodlivé.

Tardívna dyskinéza

Ak sa objavia prejavy a symptómy tardívnej dyskinézy, je potrebné zvážiť redukciiu dávky alebo ukončenie liečby kvetiapiénom. 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 klinických skúšaníach, 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 vyžadovať častejší kontakt minimálne počas 2 týždňov od začiatku somnolencie alebo pokiaľ sa symptómy nezlepšia, je 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 začiatočnom štádiu liečby v období titrácie dávky. Týmto sa môže zvyšovať výskyt náhodných zranení (pádov), najmä u starších pacientov.

Z tohto dôvodu sa má pacientom odporúčať zvýšená opatrnosť, kým si na možné účinky liečby zvyknú.

Kvetiapín sa má používať opatrne u pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením, cerebrovaskulárnym ochorením, alebo inými stavmi, ktoré môžu vyvolať hypotenziu.

Ak sa vyskytne ortostatická hypotenzia, predovšetkým u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením, treba zvážiť redukciiu dávky alebo postupnejšiu titráciu dávky.

Syndróm spánkového apnoe

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

Záchvaty svalových kŕčov

V kontrolovaných klinických skúšaníach nebol zistený rozdiel vo výskyte záchvatov svalových kŕčov medzi pacientmi liečenými kvetiapínom 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).

Malígn neuroleptický syndróm

Malígn neuroleptický syndróm súvisí s antipsychotickou liečbou vrátane kvetiapínu (pozri časť 4.8). Klinické prejavy zahŕňajú hypertermiu, zmenu psychického stavu, svalovú rigiditu, vegetatívnu instabilitu a zvýšenie kreatínfosfokinázy. V týchto prípadoch je potrebné terapiu kvetiapínom prerušiť a začať vhodnú liečbu.

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 kvetiapínom. Súvislosť s dávkou lieku nebola potvrdená. Po uvedení lieku na trh boli niektoré prípady fatálne. Možnými rizikovými faktormi pre vznik neutropénie sú: preexistujúci nízky počet bielych krviniek (WBC – white blood cell count) 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 prejavy a symptómy 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 Ketileptom. U týchto pacientov je potrebné rýchlo vyšetriť počet WBC a absolútny počet

neutrofilov (ANC – absolute neutrophil count), a to najmä v prípade chýbajúcich predisponujúcich faktorov.

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

Interakcie

Pozri tiež časť 4.5.

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

Telesná hmotnosť

U pacientov, ktorí sa liečili kvetiapínom, 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 zaznamenal výskyt hyperglykémie a/alebo rozvoj alebo exacerbácia diabetu ojedinele s ketoacidózou alebo kómou, vrátane prípadov končiacich fatálne (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch sa zaznamenal predchádzajúci 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 kvetiapínu, boli sledovaní na prejavy a symptómy 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 skúšaní s kvetiapínom sa pozorovalo zvýšenie koncentrácie triglyceridov, LDL a celkového cholesterolu a zníženie koncentrácie HDL cholesterolu (pozri časť 4.8). Zmena koncentrácie lipidov sa má liečiť na základe klinického stavu pacienta a zváženia lekára.

Predĺženie QT intervalu

V klinických štúdiách a pri užívaní v súlade s SPC, kvetiapín nespôsobil perzistujúce predĺženie absolútneho QT intervalu. V postmarketingovom sledovaní bolo hlásené predĺženie QT intervalu pri terapeutických dávkach (pozri časť 4.8) pri predávkovaní (pozri časť 4.9). Podobne ako je to v prípade iných antipsychotík, zvýšená opatrnosť je potrebná v prípade, keď sa kvetiapín predpíše pacientom s kardiovaskulárnym ochorením alebo s predĺženým QT intervalom v rodinnej anamnéze. Zvýšená opatrnosť je tiež potrebná aj keď sa kvetiapín predpisuje s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval alebo pri súbežnom podávaní s neuroleptikami, čo platí najmä u starších pacientov, u pacientov s kongenitálnym syndrómom predĺženého QT intervalu, s kongestívnym srdcovým zlyhávaním, hypertrofiou srdca, hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou (pozri časť 4.5).

Kardiomyopatia a myokarditída

V klinických skúšaní a v priebehu postmarketingovej praxe bola hlásená kardiomyopatia a myokarditída (pozri časť 4.8). U pacientov s podozrením na kardiomyopatiu alebo myokarditídu sa

má zvážiť ukončenie liečby kvetiapínom.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

Pri liečbe kvetiapínom sa veľmi zriedkavo hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reaction, SCAR), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (AGEP), multiformného erytému (EM) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo 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 kvetiapínom, niektoré reakcie DRESS sa vyskytli do 6 týždňov od začiatku liečby kvetiapínom. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto závažné kožné reakcie, kvetiapín sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Ukončenie liečby

Akútne symptómy z náhleho vysadenia lieku, akými sú insomnia, nauzea, bolesť hlavy, hnačka, vracanie, závrat a podráždenosť boli zaznamenané po náhlom vysadení kvetiapínu. Odporúča sa liečbu ukončovať postupne počas minimálne jedného až dvoch týždňov (pozri časť 4.8).

Starší ľudia so psychózou vzniknutou v súvislosti s demenciou

Kvetiapín nie je schválený na liečbu psychózy vzniknutej 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 vzniknutou v súvislosti s demenciou, majú zvýšené riziko úmrtia v porovnaní s placebom.

V dvoch 10-týždňových placebom kontrolovaných štúdiách s kvetiapínom u rovnakej populácie pacientov (n = 710; priemerný vek: 83 rokov; vekové rozpätie: 56 – 99 rokov) bola incidencia mortality u pacientov liečených kvetiapínom 5,5 % v porovnaní s 3,2 % v skupine pacientov, ktorí dostávali placebo. Pacienti v tejto štúdii zomierali z rôznych príčin, ktoré zodpovedali očakávaniam pre túto populáciu.

Starší ľudia s Parkinsonovou chorobou (PCH)/parkinsonizmom

Retrospektívna populačná štúdia kvetiapínu na liečbu pacientov s MDD preukázala zvýšené riziko úmrtia počas užívania kvetiapínu u pacientov vo veku > 65 rokov. Táto súvislosť nebola pozorovaná, keď boli pacienti s PCH vylúčení z analýzy. Ak je kvetiapín predpísaný starším ľuďom 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 liečiť so starostlivým sledovaním a na jednotke intenzívnej starostlivosti.

Venózna tromboembólia (VTE)

V súvislosti s užívaním antipsychotík boli hlásené prípady venózne tromboembólie (VTE). Keďže u pacientov liečených antipsychotikami sú často prítomné získané rizikové faktory vzniku VTE, je

nutné identifikovať všetky rizikové faktory pre VTE pred, ako aj počas liečby kvetiapiénom a prijať potrebné preventívne opatrenia.

Pankreatitída

V klinických skúšaníach a v priebehu postmarketingovej praxe bola hlásená pankreatitída. V rámci hlásení po uvedení na trh 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, i keď nie všetky prípady boli spojené s rizikovými faktormi.

Dodatočná informácia

Údaje o liečbe s kvetiapiénom v kombinácii s divalproexom alebo lítiom pri akútnych stredne ťažkých až ťažkých foriem manických epizód sú limitované; kombinovaná terapia bola však dobre tolerovaná (pozri časti 4.8 a 5.1). Údaje ukázali aditívny efekt v 3. týždni.

Nesprávne používanie a zneužívanie

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

Laktóza

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

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Vzhľadom k primárnemu účinku kvetiapiínu na centrálny nervový systém je potrebná zvýšená opatrnosť pri užívaní kvetiapiínu v kombinácii s inými centrálné pôsobiacimi liekmi a 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 kvetiapiínu sprostredkovanom cytochrómom P450. V interakčnej štúdii na zdravých dobrovoľníkoch sa po súbežnom podaní kvetiapiínu (dávka 25 mg) s ketokonazolom, čo je inhibítor CYP3A4, zistilo 5-8 násobné zvýšenie AUC kvetiapiínu. Preto je súbežné podávanie kvetiapiínu a inhibítorov CYP3A4 kontraindikované. Takisto sa neodporúča konzumovať grapefruitovú šťavu počas liečby kvetiapiénom.

V klinickom skúšaní u pacientov s viacnásobnou dávkou na zistenie farmakokinetiky kvetiapiínu podaného pred a počas liečby karbamazepínom (známy induktor hepatálnych enzýmov), súbežné podávanie karbamazepínu výrazne zvýšilo klírens kvetiapiínu. Toto zvýšenie klírnsu znížilo systémovú expozíciu kvetiapiínu (merané ako AUC) na priemerne 13 % expozície počas podávania samotného kvetiapiínu, hoci u niektorých pacientov sa pozorovali silnejšie účinky. V dôsledku tejto interakcie môže dôjsť k zníženiu plazmatickej koncentrácie, čo môže ovplyvniť účinnosť liečby kvetiapiénom.

Súbežné užívanie kvetiapiínu s fenytoínom (induktor mikrozomálnych enzýmov) spôsobilo enormné zvýšenie klírnsu kvetiapiínu, približne o 450 %. Pacientom, ktorí užívajú induktory pečeneých enzýmov, sa má podávať kvetiapiín iba v tom prípade, ak lekár vyhodnotí, že prínos kvetiapiínu prevyšuje 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 pečeneé 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 a CYP2D6).

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

Farmakokinetika kvetiapínu nie je ovplyvnená súbežným podávaním s cimetidínom.

Farmakokinetika lítia nie je ovplyvnená súbežným podávaním s kvetiapínom.

V 6-týždňovej randomizovanej štúdií 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 s kvetiapínom nebola farmakokinetika oboch látok klinicky významne ovplyvnená. Retrospektívna štúdia u detí a dospievajúcich, ktorí užívali valproát, kvetiapín alebo oboje, ukázala vyššiu incidenciu leukopénie a neutropénie v skupine s kombinovanou liečbou oproti skupine s monoterapiou.

Formálne interakčné štúdie s bežne používanými kardiovaskulárnymi liekmi neboli vykonané.

Zvýšená opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní kvetiapínu s liekmi, ktoré môžu vyvolať elektrolytovú nerovnováhu alebo predĺžiť QT interval.

U pacientov, ktorí užívali kvetiapín, boli hlásené falošne pozitívne výsledky v enzýmových imunologických testoch pre metadón a tricyklické antidepresíva. Odporúča sa tieto otázky výsledky imunologického skríningu potvrdiť vhodnou chromatografickou technikou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Prvý trimester

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

Tretí trimester

Novorodenci, vystavení pôsobeniu antipsychotík (vrátane kvetiapínu) počas tretieho trimestra gravidity matky, sú vystavení riziku nežiaducich účinkov 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 ľudského materského mlieka sa zdá, že kvetiapín pri podávaní v terapeutických dávkach sa nevylučuje do materského mlieka. Vzhľadom na nedostatok spoľahlivých údajov sa má o ukončení dojčenia či ukončení liečby kvetiapínom rozhodnúť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom k jeho primárnemu účinku na centrálny nervový systém, môže kvetiapín ovplyvňovať činnosti vyžadujúce zvýšenú pozornosť. Preto sa má pacientom odporučiť, aby nevedli vozidlá alebo neobsluhovali stroje, až kým nie je známa ich individuálna citlivosť na tento liek.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami kvetiapínu ($\geq 10\%$) sú spavosť, závraty, 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 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 účinkov 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 ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	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 , trombocytopenia, 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 T ₄ ²⁴ , zníženie voľného T ₄ ²⁴ , zníženie celkového	Zníženie voľného T ₃ ²⁴ , hypothyreóza ²¹		Neprimeraná sekrécia antidiuretického hormónu	

		T ₃ ²⁴ , zvýšenie TSH ²⁴				
<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 preexistujúceho diabetu	Metabolický syndróm ²⁹		
<i>Psychické poruchy</i>		Abnormálne sny a nočná mora, samovražedné myšlienky a samovražedné správanie ²⁰		Somnambulizmus a ďalšie súvisiace stavy ako je rozprávanie počas 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}		Venóznym 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 hladiny aspartátaminotransferázy (AST) v sére 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 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 novorodencov ³¹
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>			Sexuálna dysfunkcia	Priapizmus, galaktorea, opuch prsníkov, menštruač-		

				né poruchy		
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Symptómy súvisiace s vysadením lieku ^{1,9}	Ľahká asténia, periférny edém, podráždenosť, pyrexia		Malígn neuroleptický syndróm ¹ , hypotermia		
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>				Zvýšenie kreatín-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 kvetiapiín dochádzalo k asymptomatickému zvýšeniu (posun od normálu k $> 3 \times$ HLN kedykoľvek) sérových transamináz (ALT, AST) alebo gamaglutamyltranspeptidázy. Zvýšené hodnoty sa pri pokračujúcej liečbe kvetiapiénom obyčajne vrátili k normálu.

(4) Kvetiapiín môže rovnako ako ďalšie antipsychotiká, ktoré spôsobujú blokádu α_1 -adrenergných receptorov, spôsobiť ortostatickú hypotenziu so závratom, tachykardiou a u niektorých pacientov so synkopou. Uvedené nežiaduce účinky sa vyskytujú najmä pri úvodnej titrácii dávky (pozri časť 4.4).

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

(6) Hladina glukózy v krvi nalačno ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ 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 skúšaníach zameraných na bipolárnu depresiu.

(8) Založené na $> 7\%$ zvýšení telesnej hmotnosti zo základnej hodnoty. Vyskytuje sa najmä počas prvých týždňov liečby u dospelých.

(9) V krátkodobých, placebom kontrolovaných, monoterapeutických klinických skúšaníach zameraných na zhodnotenie symptómov súvisiacich s vysadením lieku boli pozorované nasledujúce symptómy z vysadenia lieku: nespavosť, nauzea, bolesť hlavy, hnačka, vracanie, závraty a podráždenosť. Incidencia týchto príznakov zvyčajne ustúpila po 1 týždni po vysadení lieku.

(10) Triglyceridy ≥ 200 mg/dl (2,258 mmol/l) (vek pacienta ≥ 18 rokov) alebo ≥ 150 mg/dl (1,694 mmol/l) (vek pacienta < 18 rokov) zaznamenané minimálne pri jednom meraní.

(11) Cholesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (vek pacienta ≥ 18 rokov) alebo ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (vek pacienta < 18 rokov) zaznamenaný minimálne raz. Zvýšenie LDL-cholesterolu o ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) sa pozorovalo veľmi často. Priemerná zmena hodnoty u pacientov, pri ktorých sa pozorovalo 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 hláseniach nežiaducich účinkov z klinických skúšaní zvýšenia kreatínfosfokinázy v krvi nesúvisiacej s neuroleptickým malígnym syndrómom.

(15) Hladiny prolaktínu (vek pacienta > 18 rokov): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) u mužov; > 30 µg/l (> 1304,34 pmol/l) kedykoľvek u žien.

(16) Môže spôsobiť pád.

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

(18) Výskyt u pacientov, ktorí majú QT_c posun od < 450 ms do ≥ 450 ms s ≥ 30 ms predĺžením. V placebom kontrolovaných klinických skúšaní s kvetiapiénom bola priemerná zmena a početnosť pacientov, ktorí mali posun na klinicky významnú úroveň, podobná u kvetiapiínu a placeba.

(19) Posun od > 132 mmol/l do ≤ 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, priemerný maximálny pokles hemoglobínu kedykoľvek bol -1,50 g/dl.

(23) Tieto hlásenia sa často vyskytovali pri tachykardii, závratoch, ortostatickej hypotenzii a/alebo podkladovom 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 × LLN (pmol/l) a posun v TSH je > 5 mIU/l kedykoľvek.

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

(26) Na základe posunu v počte neutrofilov z východiskovej hodnoty ≥ 1,5 × 10⁹/l na < 0,5 × 10⁹/l kedykoľvek počas liečby a na základe pacientov s ťažkou neutropéniou (< 0,5 × 10⁹ buniek/l) a infekciou počas všetkých klinických štúdií s kvetiapiénom (pozri časť 4.4).

(27) Založené na posune z normálnej východiskovej k potenciálne klinicky významnej hodnote kedykoľvek vo všetkých skúškach. Posun v počte eozinofilov je definovaný ako ≥ 1 × 10⁹ buniek/l kedykoľvek.

(28) Založené na posune z normálnej východiskovej k potenciálne klinicky významnej hodnote kedykoľvek vo všetkých skúškach. Posun v počte bielych krviniek (white blood cells, WBCs) je definovaný ako ≤ 3 × 10⁹ buniek/l kedykoľvek.

(29) Založené na hláseniach metabolického syndrómu ako nežiaduceho účinku vo všetkých klinických štúdiách s kvetiapiénom.

(30) V klinických skúšaní 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 nastať na začiatku alebo krátko po začatí liečby a môže byť spojená s hypotenziou a/alebo synkopou. Frekvencia na základe hlásení nežiaducich účinkov bradykardie a súvisiacich účinkov vo všetkých klinických štúdiách s kvetiapiénom.

(33) Na základe jednej retrospektívnej nerandomizovanej epidemiologickej štúdie.

Pri užívaní neuroleptík boli zaznamenané prípady predĺženia QT intervalu, ventrikulárnej arytmie, náhleho nevysvetliteľného úmrtia, zastavenia činnosti srdca a „torsades de pointes“ a sú považované za skupinový efekt neuroleptík.

Pediatrická populácia

Tie isté nežiaduce účinky uvedené vyššie pre dospelých možno predpokladať u detí a dospievajúcich. Nasledujúca tabuľka zahŕňa nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú u detí a dospievajúcich pacientov (10 – 17 rokov) vo vyššej frekvencii ako v dospeljej populácii alebo nežiaduce účinky, ktoré sa v dospeljej populácii neidentifikovali.

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

Frekvencie nežiaducich účinkov sú klasifikované 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 ($< 1/10\ 000$).

Trieda orgánových systémov	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 (vek pacienta < 18 rokov): $> 20\ \mu\text{g/l}$ ($> 869,56\ \text{pmol/l}$) u mužov; $> 26\ \mu\text{g/l}$ ($> 1130,428\ \text{pmol/l}$) kedykoľvek u žien. Menej ako 1 % pacientov malo zvýšenie hladiny prolaktínu $> 100\ \mu\text{g/l}$.

(2) Na základe posunov nad klinicky významné hranice (prispôbené podľa National Institute of Health criteria) buď zvýšenie $> 20\ \text{mmHg}$ pre systolický alebo $> 10\ \text{mmHg}$ pre diastolický tlak krvi kedykoľvek v dvoch krátkodobých (3 – 6 týždňov), placebom kontrolovaných skúšaní u detí a dospievajúcich.

(3) Poznámka: frekvencia výskytu je rovnaká ako u dospelých, ale môže 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 príznaky a symptómy, ktoré vyplývajú zo zdôrazneného známeho farmakologického účinku liečiva, 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 smrti. U pacientov s preexistujúcim ťažkým kardiovaskulárnym ochorením je zvýšené riziko účinkov z 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.

V tejto súvislosti publikované hlásenia popisujú, že pacientov s delíriom a agitáciou a 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 dysarytmií, blokády srdca akéhokoľvek stupňa alebo predĺženia QRS intervalu.

Prevenia absorpcie nadmernej dávky sa síce neskúmala, no môže sa zväžiť v prípade ťažkej intoxikácie výplach žalúdka, ktorý treba vykonať v priebehu jednej hodiny od podania dávky. Možno zväžiť 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 zhoršiť hypotenziu v nastavení kvetiapínom vyvolanej alfa blokády.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, 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 serotonínovým (5HT₂) a k dopamínovým D₁ a D₂ receptorom v mozgu. Klinické antipsychotické vlastnosti kvetiapínu a jeho slabý extrapyramídový nežiaduci účinok (EPS) sa pripisujú práve kombinácii receptorového antagonizmu s vyššou selektivitou pre 5HT₂ oproti D₂ receptorom v porovnaní s typickými antipsychotikami. 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 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 a parciálne agonistické pôsobenie norkvetiapínu na 5HT_{1A} miestach môžu 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 a zvyšuje koncentráciu metabolitov dopamínu, čo je neurochemický index blokády D₂ receptorov.

V predklinických testoch určených na predikciu vyvolania extrapyramídového syndrómu (EPS), kvetiapín sa nepodobá štandardným antipsychotikám a 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 nigrostriatálne 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 klinických štúdiách kontrolovaných placebom, s rôznymi dávkami kvetiapínu, u pacientov so schizofréniou sa nezistil rozdiel v incidencii EPS alebo v spotrebe súbežne podávaných anticholinergík medzi skupinami pacientov, ktorí dostávali kvetiapín alebo placebo. Placebom kontrolovaná štúdia hodnotiaca liečbu fixnou dávkou kvetiapínu v rozmedzí 75 až 750 mg/deň nepreukázala nárast EPS alebo potrebu súbežného užívania anticholinergík. Dlhodobá účinnosť kvetiapínu s okamžitým uvoľňovaním v prevencii relapsov schizofrénie nebola overená v zaslepených klinických štúdiách. V otvorených štúdiách u pacientov so schizofréniou bol kvetiapín účinný v udržiavaní klinického zlepšenia počas pokračujúcej liečby u pacientov, u ktorých sa pozorovala odpoveď na začiatočnú liečbu, čo naznačuje dlhodobú účinnosť.

Bipolárna porucha

V štyroch placebom kontrolovaných klinických štúdiách, v ktorých sa hodnotil účinok kvetiapínu na liečbu stredne ťažkých až ťažkých foriem manických epizód v dávkach až do 800 mg denne, v dvoch sa podával ako monoterapia a v dvoch ako kombinovaná liečba s lítiom alebo divalproexom, sa nezistil rozdiel v incidencii EPS a v spotrebe súbežne podávaných anticholinergík medzi skupinami pacientov, ktorí dostávali kvetiapín alebo placebo.

V dvoch klinických štúdiách bolo preukázané, že kvetiapín podávaný v monoterapii je účinnejší než placebo pri potlačovaní príznakov mánie pri stredne ťažkých až ťažkých formách manických epizód po 3 a 12 týždňoch liečby. Neexistujú údaje z dlhodobých klinických štúdií, ktoré by preukazovali účinnosť kvetiapínu v prevencii ďalších manických alebo depresívnych epizód. 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 klinická skúška nepreukázala aditívny účinok v 6. týždni.

Priemerná stredná dávka kvetiapínu v poslednom týždni liečby bola približne 600 mg/deň a približne 85 % pacientov dostávalo dávku v rozmedzí 400 – 800 mg/deň.

V 4 ďalších klinických skúšaní trvajúcich 8 týždňov u pacientov so stredne ťažkými až ťažkými depresívnymi epizódami v rámci bipolárnej poruchy I alebo bipolárnej poruchy II bol kvetiapín s okamžitým uvoľňovaním v dávke 300 mg a 600 mg významne 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 300 mg a 600 mg kvetiapínu s okamžitým uvoľňovaním.

V kontinuálnej fáze týchto dvoch 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 placebom s ohľadom na depresívne symptómy, ale bez ohľadu na manické symptómy.

V dvoch skúšaních zameraných na prevenciu recidívy sa porovnávala účinnosť kvetiapínu v kombinácii so stabilizátormi nálady u pacientov s manickými, depresívnymi alebo zmiešanými epizódami a kombinácia s kvetiapínom preukázala lepšiu účinnosť ako monoterapia stabilizátormi nálady čo sa týka predĺženia času do návratu 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 štúdií 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 placebo 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 placebo).

V jednej dlhodobej štúdií (až do 2 rokov trvania liečby) zameranej na hodnotenie prevencie rekurencie u pacientov s manickými, depresívnymi alebo zmiešanými epizódami preukázal lepší účinok kvetiapín v porovnaní s placebo 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 recidívy náladových epizód.

Klinické skúšania preukázali, že kvetiapín je účinný v liečbe schizofrénie a mánie pri podávaní 2-krát denne, hoci farmakokinetický polčas je približne 7 hodín. Tento výsledok podporila aj štúdia, ktorá využila pozitronovú emisnú tomografiu (PET), kde sa zistilo, že kvetiapín blokuje 5HT₂ a D₂ receptory až 12 hodín. Bezpečnosť a účinnosť dávok vyšších ako 800 mg/deň sa nehodnotili.

Klinická bezpečnosť

V krátko trvajúcich placebo kontrolovaných klinických skúšaních 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 placebo v krátko trvajúcich placebo kontrolovaných klinických skúšaních s veľkou depresívnou poruchou a s bipolárnou depresiou. V krátko trvajúcich placebo kontrolovaných klinických skúšaních bipolárnej depresie bol združený výskyt extrapyramídových príznakov 8,9 % pre kvetiapín a 3,8 % pre placebo. V krátko trvajúcich placebo kontrolovaných klinických skúšaních 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 trvajúcim placebo kontrolovanom klinickom skúšaní s monoterapiou u starších ľudí 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, mimovoľných svalových kontrakcií, psychomotorickej hyperaktivity a svalovej rigidity) v žiadnej zo skupín liečby nepresahoval 4 %.

V krátko trvajúcej placebo 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, 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.

6-týždňová randomizovaná štúdia s lítiom súbežne podávaným s kvetiapínom s predĺženým

uvolňovaním oproti placebo súbežne podávanému s kvetiapiénom s predĺženým uvoľňovaním u dospelých pacientov s akútnou mániou naznačila, že kombinácia kvetiapiínu s predĺženým uvoľňovaním s lítiom vedie k častejším nežiaducim účinkom (63 % oproti 48 % v kombinácii kvetiapiínu s predĺženým uvoľňovaním s placebom). Výsledky hodnotenia bezpečnosti ukázali zvýšenú incidenciu 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 kvetiapiín s predĺženým uvoľňovaním s pridaným lítiom (12,7 %) v porovnaní so skupinou kvetiapiín 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 kvetiapiénom, nasledované randomizovaním ukončeného obdobia, počas ktorého boli pacienti randomizovaní do skupín kvetiapiínu alebo placebo. U pacientov, ktorí boli randomizovaní do skupiny kvetiapiínu, bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti počas otvorenej liečby 2,56 kg a 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 a do 48. týždňa v randomizovanom období bol priemerný prírastok hmotnosti 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 na 100 pacientorokov u pacientov liečených kvetiapiénom vyšší ako u pacientov, ktorým bolo podávané 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 kvetiapiénom 1,9 % v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo 1,5 %. Výskyt posunu na $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ bol rovnaký (0,2 %) u pacientov liečených kvetiapiénom ako aj u pacientov liečených placebom. Vo všetkých klinických skúšaniach (placebom kontrolovaných, otvorených, aktívne kontrolovaných; u pacientov s východiskovým počtom neutrofilov $\geq 1,5 \times 10^9/l$) incidencia minimálne jedného prípadu posunu počtu neutrofilov $< 1,5 \times 10^9/l$ bola 2,9 % a na $< 0,5 \times 10^9/l$ u pacientov liečených kvetiapiénom bola 0,21 %.

Liečba kvetiapiénom bola spojená so znížením hladín hormónov štítnej žľazy súvisiacich s dávkou. 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 2/3 všetkých prípadov vysadenie liečby kvetiapiénom súviselo so zmenou účinkov na celkový a voľný T_4 , bez ohľadu na dobu trvania liečby.

Katarakta/zákal šošovky

V klinických skúšaniach hodnotiacich kataraktogénny potenciál kvetiapiínu (v dávkach 200 – 800 mg/deň) oproti risperidónu (v dávke 2 – 8 mg/deň) u pacientov so schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou nebolo percento pacientov so zvýšeným stupňom opacity šošovky pri kvetiapiíne (4 %) vyššie ako pri risperidóne (10 %), u pacientov s expozíciou minimálne 21 mesiacov.

Pediatriká populácia

Klinická účinnosť

Účinnosť a bezpečnosť kvetiapiínu bola sledovaná v 3-týždňovej placebom kontrolovannej štúdiu liečby mánie (n = 284 pacientov z USA vo veku 10 až 17 rokov). Asi 45 % populácie pacientov malo ďalšiu

diagnózu ADHD. Navyše bola vykonaná 6-týždňová placebom kontrolovaná štúdia u pacientov so schizofréniou (n = 222, vek 13 až 17 rokov). V oboch štúdiách boli vyradení pacienti, ktorí neodpovedali na kvetiapín. Liečba kvetiapínom bola začatá dávkou 50 mg/deň, druhý deň zvýšená na 100 mg/deň a následne bola dávka titrovaná na cieľovú dávku (mánia 400 – 600 mg/deň; schizofrénia 400 – 800 mg/deň) vzostupne po 100 mg/deň, ktorá sa podávala v dvoch alebo troch rozdelených denných dávkach.

V štúdiu s mániou 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 %) bol 64 % pre kvetiapín 400 mg/deň, 58 % pre 600 mg/deň a 37 % pre placebo.

V štúdiu so schizofréniou 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 vysokou dávkou (800 mg/deň) kvetiapínu nebol lepší ako placebo s ohľadom na podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď definovanú ako pokles o \geq 30 % oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre PANNS. Vyššie dávky mali za následok číselne nižší podiel odpovedajúcich na liečbu ako u mánie, tak aj u schizofrénie.

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

Nie sú k dispozícii údaje o udržiavacej liečbe alebo o prevencii rekurencie v tejto vekovej kategórii.

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 fáza akútnych štúdií (n = 380 pacientov) s kvetiapínom dávkovaným flexibilne v rozmedzí 400 – 800 mg/deň poskytli ďalšie bezpečnostné údaje. U detí a dospelých bolo hlásené zvýšenie krvného tlaku; zvýšená chuť do jedla, extrapyramídové symptómy a zvýšenie sérových hladín prolaktínu boli hlásené s vyššou frekvenciou u detí a dospelých ako u dospelých pacientov (pozri časti 4.4 a 4.8). Čo sa týka nárastu hmotnosti, po korekcii na normálny rast v priebehu ďalšej doby, bol vzostup minimálne 0,5 štandardnej odchýlky od východiskovej hodnoty „Body Mass Index“ (BMI) pokladaný za klinicky významnú zmenu; 18,3 % pacientov liečených kvetiapínom počas minimálne 26 týždňov splnilo toto kritérium.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Kvetiapín sa po perorálnom podaní dobre absorbuje a extenzívne metabolizuje. Biologická dostupnosť kvetiapínu nie je po požití jedla signifikantne ovplyvnená. Maximálne rovnovážne molárne koncentrácie aktívneho metabolitu norkvetiapínu predstavujú 35 % pozorovanej koncentrácie kvetiapínu. Farmakokinetika kvetiapínu a norkvetiapínu je lineárna v celom schválenom dávkovom intervale.

Distribúcia

Približne 83 % kvetiapínu sa viaže na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Kvetiapín sa intenzívne metabolizuje v pečeni, pričom 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.

Asi 73 % izotopom označeného lieku sa vylúčilo močom a 21 % stolicou.

Zistilo sa, že kvetiapín a niekoľko jeho metabolitov (vrátane norkvetiapínu) sú *in vitro* slabými inhibítormi ľudského cytochrómu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4. *In vitro* CYP inhibícia bola pozorovaná iba v koncentráciách približne 5- až 50-krát vyšších, ako sú koncentrácie dosiahnuté pri dávke v rozmedzí od 300 do 800 mg/deň u ľudí. Na základe týchto výsledkov *in vitro* je nepravdepodobné, že súčasné podávanie kvetiapínu s inými liečivami bude mať za následok klinicky významnú liekovú inhibíciu cytochrómom P450 sprostredkovaného metabolizmu druhého liečiva. Zo štúdií na zvieratách sa predpokladá, že kvetiapín môže indukovať cytochróm P450. V špecifickom interakčnom skúšaní so psychotickými pacientmi sa však nezistilo žiadne zvýšenie aktivity cytochrómu P450 po podaní kvetiapínu.

Eliminácia

Eliminačný polčas je približne 7 hodín pre kvetiapín a 12 hodín pre norkvetiapín. Priemer molárnej dávkovej frakcie voľného kvetiapínu a aktívneho humánneho metabolitu norkvetiapínu je < 5 % vylúčenej močom.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

Kinetika kvetiapínu sa nelíši u mužov a žien.

Starší ľudia

Stredný klírens kvetiapínu je u starších pacientov približne o 30 až 50 % nižší ako u dospelých osôb vo veku od 18 do 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 klírnsu sú v rozmedzí hodnôt zdravých jedincov.

Porucha funkcie pečene

U osôb so známou poruchou funkcie pečene (kompenzovaná alkoholická cirhóza) je stredný plazmatický klírens kvetiapínu 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 je 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.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V niekoľkých *in vitro* a *in vivo* štúdiách zameraných na genotoxicitu sa genotoxicita nedokázala. Pri

podávaní klinicky významných dávok laboratórnym zvieratám sa zistili nasledovné odchýlky, ktoré sa však v dlhodobých klinických štúdiách nepotvrdili.

U potkanov sa pozorovalo ukládanie pigmentu do tkaniva štítnej žľazy a hypertrofia folikulárnych buniek a adenóm; u opíc rodu *Cynomolgus* sa pozorovala hypertrofia tyreoidálnych folikulárnych buniek, zníženie plazmatických hladín T₃, znížená koncentrácia hemoglobínu a zníženie počtu červených a bielych krviniek. 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 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

Ketilept 25 mg filmom obalené tablety

Jadro:

stearát horečnatý
koloidný oxid kremičitý
povidón K-90
sodná soľ karboxymetylškrobu A
monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza

Obal: Opadry II 33G28523 biely (triacetín (E1518), makrogol 3350, monohydrát laktózy, oxid titaničitý (E171), hypromelóza 2910 (E464)).

Ketilept 100 mg filmom obalené tablety

Jadro:

stearát horečnatý
koloidný oxid kremičitý
povidón K-90
sodná soľ karboxymetylškrobu A
monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza

Obal: Opadry II 33G28523 biely (triacetín (E1518), makrogol 3350, monohydrát laktózy, oxid titaničitý (E171), hypromelóza 2910 (E464)).

Ketilept 150 mg filmom obalené tablety

Jadro:

stearát horečnatý
koloidný oxid kremičitý
povidón K-90
sodná soľ karboxymetylškrobu A
monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza

Obal:

Opadry II 33G28523 biely (triacetín (E1518), makrogol 3350, monohydrát laktózy, oxid titaničitý (E171), hypromelóza 2910 (E464)).

Opadry II 33G24283 ružový (žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), triacetín (E1518), makrogol 3350, monohydrát laktózy, oxid titaničitý (E171), hypromelóza 2910 (E464)).

Ketilept 200 mg filmom obalené tablety

Jadro:

stearát horečnatý

koloidný oxid kremičitý

povidón K-90

sodná soľ karboxymetylškrobu A

monohydrát laktózy

mikrokryštalická celulóza

Obal:

Opadry II 33G28523 biely (triacetín (E1518), makrogol 3350, monohydrát laktózy, oxid titaničitý (E171), hypromelóza 2910 (E464)).

Opadry II 33G24283 ružový (žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), triacetín (E1518), makrogol 3350, monohydrát laktózy, oxid titaničitý (E171), hypromelóza 2910 (E464)).

Ketilept 300 mg filmom obalené tablety

Jadro:

stearát horečnatý

koloidný oxid kremičitý

povidón K-90

sodná soľ karboxymetylškrobu A

monohydrát laktózy

mikrokryštalická celulóza

Obal: Opadry II 33G28523 biely (triacetín (E1518), makrogol 3350, monohydrát laktózy, oxid titaničitý (E171), hypromelóza 2910 (E464)).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ketilept 25 mg filmom obalené tablety – 30, 50, 60, 70, 80, 90 alebo 100 filmom obalených tabliet v bezfarebnom priesvitnom PVC/PVdC//Alu blistri a v papierovej škatuľke.

Ketilept 100 mg filmom obalené tablety – 30, 50, 60, 70, 80, 90 alebo 100 filmom obalených tabliet v bezfarebnom priesvitnom PVC/PVdC//Alu blistri a v papierovej škatuľke.

Ketilept 150 mg filmom obalené tablety – 30, 50, 60, 70, 80, 90 alebo 100 filmom obalených tabliet v bezfarebnom priesvitnom PVC/PVdC//Alu blistri a v papierovej škatuľke.

Ketilept 200 mg filmom obalené tablety – 30, 50, 60, 70, 80, 90 alebo 100 filmom obalených tabliet v bezfarebnom priesvitnom PVC/PVdC//Alu blistri a v papierovej škatuľke.

Ketilept 300 mg filmom obalené tablety – 30, 50, 60, 70, 80, 90 alebo 100 filmom obalených tabliet v bezfarebnom priesvitnom PVC/PVdC//Alu blistri a v papierovej škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Liek sa vydáva len na predpis po overení diagnózy odborníkom alebo nemocnicou a len za neustáleho dohľadu odborníka.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Ketilept 25 mg 68/0141/07-S
Ketilept 100 mg 68/0142/07-S
Ketilept 150 mg 68/0143/07-S
Ketilept 200 mg 68/0144/07-S
Ketilept 300 mg 68/0145/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. apríla 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. júna 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2022