

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Derin Prolong 200 mg
Derin Prolong 300 mg
Derin Prolong 400 mg
tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Derin Prolong 200 mg obsahuje 200 mg kvetiapínu (*quetiapinum*) (vo forme kvetiapínium-fumarátu)
Pomocné látky so známym účinkom: 56 mg laktózy v tablete
Derin Prolong 300 mg obsahuje 300 mg kvetiapínu (*quetiapinum*) (vo forme kvetiapínium-fumarátu)
Pomocné látky so známym účinkom: 85 mg laktózy v tablete
Derin Prolong 400 mg obsahuje 400 mg kvetiapínu (*quetiapinum*) (vo forme kvetiapínium-fumarátu)
Pomocné látky so známym účinkom: 113 mg laktózy v tablete

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním

200 mg: biela až takmer biela, podlhovastá bikonvexná tableta, 15,2 mm dlhá, 7,7 mm široká a 4,8 mm hrubá, s vyrytým označením „200“ na jednej strane.

300 mg: biela až takmer biela, podlhovastá bikonvexná tableta, 18,2 mm dlhá, 8,2 mm široká a 5,4 mm hrubá, s vyrytým označením „300“ na jednej strane.

400 mg: biela až takmer biela, oválna bikonvexná tableta, 20,7 mm dlhá, 10,2 mm široká a 6,3 mm hrubá, s vyrytým označením „400“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Derin Prolong je indikovaný:

- v liečbe schizofrénie.
- v liečbe 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 kvetiapínom.
- 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 kvetiapínu (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

Liečba schizofrénie a stredne ťažkých až ťažkých foriem manických epizód v rámci bipolárnej poruchy
Derin Prolong sa má podávať aspoň 1 hodinu pred jedlom. Liečba sa začína dennou dávkou 300 mg v 1. deň a 600 mg v 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.

Liečba veľkých depresívnych epizód v rámci bipolárnej poruchy

Derin Prolong sa má podávať na noc. Celková denná dávka počas prvých štyroch dní liečby je: 50 mg v 1. deň, 100 mg v 2. deň, 200 mg v 3. deň a 300 mg v 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 200 mg.

Prevenia 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 Derinom Prolong, majú pokračovať v liečbe rovnakými dávkami lieku podávanými večer. Dávka Derinu Prolong sa môže individuálne upraviť v závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti v rozmedzí 300 až 800 mg/deň. Je dôležité, aby sa na udržiavaciu liečbu použila najnižšia účinná dávka.

Prídavná liečba veľkých depresívnych epizód v rámci veľkej depresívnej poruchy

Derin 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 dávkou 50 mg/deň. Potreba zvýšenia dávky zo 150 mg na 300 mg/deň má vychádzať z individuálneho hodnotenia pacienta.

Zmena liečby z tabliet kvetiapínu s okamžitým uvoľňovaním

Pre pohodlnejšie dávkovanie sa pacientom, ktorí sú v súčasnosti liečení rozdelenými dávkami tabliet kvetiapínu s okamžitým uvoľňovaním, môže zmeniť liečba na Derin Prolong v ekvivalentnej celkovej dennej dávke podanej raz denne.

Táto zmena si môže vyžadovať individuálnu úpravu dávkovania.

Starší pacienti

Pri podávaní Derinu Prolong ako aj ostatných antipsychotík a antidepresív starším pacientom je potrebná zvýšená opatrnosť, najmä pri úvodnom stanovovaní dávky. Dávku Derinu Prolong je potrebné zvyšovať pomalšie a denná terapeutická 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 pacientov 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 pacientov 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 v 4. deň a 150 mg/deň na 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 neskúmala u pacientov starších ako 65 rokov s depresívnymi epizódami v rámci bipolárnej poruchy.

Pediatrická populácia

Derin Prolong sa neodporúča podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, vzhľadom na nedostatok údajov, ktoré by podporili použitie lieku v tejto vekovej skupine. Dostupné informácie z klinických, placebom kontrolovaných skúšaní, sú uvádzané v časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2.

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

Kvetiapín je v značnom rozsahu metabolizovaný v pečeni. Preto sa má Derin Prolong podávať so zvýšenou opatnosťou 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

Derin 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 Derin Prolong má niekoľko indikácií, jeho bezpečnostný profil sa má posudzovať individuálne s ohľadom 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, vzhľadom na nedostatok údajov, ktoré by podporili použitie lieku v tejto vekovej skupine. V klinických skúšaníach s kvetiapiénom sa zistilo, že okrem známeho bezpečnostného profilu stanoveného u dospelých (pozri časť 4.8) sa niektoré nežiaduce účinky vyskytovali častejšie u detí a dospievajúcich ako u dospelých (zvýšená chuť do jedla, zvýšenie hladín prolaktínu v sére, vracanie, rinitída a synkopa) alebo môžu mať rozdielne dôsledky pre deti a dospievajúcich (extrapyramídové symptómy a podráždenosť) a tiež sa identifikoval jeden nežiaduci účinok, ktorý sa predtým nezaznamenal v klinických štúdiách u dospelých (zvýšenie krvného tlaku). U detí a dospievajúcich sa zaznamenali aj zmeny vo výsledkoch testov funkcie štítnej žľazy.

Okrem toho, dlhodobé dôsledky na rast a dospievanie, z hľadiska bezpečnosti liečby kvetiapiénom, neboli sledované dlhšie ako 26 týždňov. Dlhodobé dôsledky na kognitívny a behaviorálny vývoj nie sú známe.

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní 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, 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 samovráždy sa môže v počiatočných štádiách zlepšovania stavu zvyšovať.

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

Iné psychické poruchy, na ktoré sa predpisuje kvetiapín, môžu tiež súvisieť so zvýšeným rizikom samovražedného správania. 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 antidepresívami kontrolovaných placebom u dospelých pacientov s psychickými poruchami poukázala na vyššie riziko samovražedného správania u pacientov mladších ako 25 rokov liečených antidepresívami ako u pacientov, ktorí dostávali placebo.

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 dospievajúcich pacientov (mladších ako 25 rokov), ktorí boli liečení kvetiapiénom, zvýšené riziko pokusov o samovraždu v porovnaní s tými, ktorí dostávali placebo (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 kvetiapínu na liečbu pacientov s veľkou depresívnou poruchou preukázala zvýšené riziko sebapoškodzovania a samovráždy u pacientov vo veku 25 až 64 rokov bez sebapoškodzovania v anamnéze počas užívania kvetiapínu s inými antidepresívami.

Metabolické riziko

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

Extrapyramídové symptómy (EPS)

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

Používanie kvetiapínu 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 prejavia príznaky 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 pokiaľ 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 s titráciou dávky. Týmto sa môže zvyšovať výskyt náhodných zranení (pádov), najmä u starších pacientov. Z tohto dôvodu sa má pacientom odporúčať zvýšená opatrnosť, kým si na možné účinky liečby zvyknú.

Zvýšená opatrnosť 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, predovšetkým u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením, je potrebné zvážiť redukciu dávok alebo pomalšiu titráciu dávok.

Syndróm spánkového apnoe

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

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, autonómnu 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 niekoľkých 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) a neutropénia vyvolaná liekmi v anamnéze.

Niektoré prípady sa však vyskytli u pacientov bez preexistujúcich rizikových faktorov. Liečba kvetiapínom sa má prerušiť u pacientov s počtom neutrofilov $< 1,0 \times 10^9/l$. U týchto pacientov je

potrebné sledovať príznaky infekcie a pravidelne kontrolovať počet neutrofilov (až kým nepresiahnu hodnotu $1,5 \times 10^9/l$) (pozri časť 5.1).

Na neutropénii 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 kvetiapiénom. U týchto pacientov je potrebné rýchlo vyšetriť počet WBC a absolútny počet neutrofilov (ANC), a to najmä v prípade chýbajúcich predisponujúcich faktorov.

Anticholinergné (muskarínové) účinky

Norkvetiapín, aktívny metabolit kvetiapiínu, 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 súčasou 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 časť 4.5, 4.8, 4.9 a 5.1).

Interakcie

Pozri tiež časť 4.5.

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

Telesná hmotnosť

U pacientov, 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 časť 4.8 a 5.1).

Hyperglykémia

Zriedkavo sa zaznamenalo, že sa príležitostne vyskytla hyperglykémia 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 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 cholesterolu (pozri časť 4.8). Zmena koncentrácie lipidov sa má liečiť na základe klinicky vhodného postupu.

Predĺženie QT intervalu

V klinických skúšaniach a použití v súlade s SPC nebolo užívanie kvetiapiínu spojené s trvalým predĺžením absolútneho QT intervalu. Počas postmarketingového sledovania kvetiapiínu sa však predĺženie QT intervalu pozorovalo v terapeutických dávkach (pozri časť 4.8) a pri predávkovaní

(pozri časť 4.9). Podobne ako pri iných antipsychotikách, aj pri užívaní kvetiapínu je potrebná zvýšená opatrnosť pri jeho podávaní pacientom s kardiovaskulárnym ochorením alebo predĺženým QT intervalom v rodinnej anamnéze. Zvýšená opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní s liekmi, ktoré môžu predĺžiť QT interval alebo pri súbežnom podávaní s neuroleptikami, predovšetkým u starších pacientov, pacientov s vrodeným predĺžením QT intervalu, s kongestívnym srdcovým zlyhaním, 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 je potrebné zvážiť vysadenie kvetiapínu.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

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

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 pacienti so psychózou spojenou s demenciou

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

Pri liečbe niektorými atypickými antipsychotikami v randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických skúšaniach populácie s demenciou sa 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 cievej mozgovej príhody je potrebná zvýšená opatrnosť.

V metaanalýze atypických antipsychotík sa zistilo, že starší pacienti so psychózou vzniknutou v súvislosti s demenciou majú zvýšené riziko úmrtia v porovnaní s placebom. V dvoch 10-týždňových, placebom kontrolovaných skúšaniach 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 (Parkinson's disease, PD)/parkinsonizmom

Retrospektívna štúdia kvetiapínu na liečbu pacientov s MDD preukázala zvýšené riziko úmrtia počas užívania kvetiapínu u pacientov vo veku > 65 rokov. Táto asociácia nebola prítomná po odstránení pacientov s PD z analýzy. Pri predpisovaní kvetiapínu starším pacientom s PD 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 hlásili 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 trombembólia (VTE)

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

Pankreatitída

V klinických skúšaníach a v priebehu postmarketingovej praxe bola hlásená pankreatitída. V rámci postmarketingových hlásení 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 akútnych stredne ťažkých až ťažkých foriem manických epizód sú obmedzené; kombinovaná liečba však bola dobre tolerovaná (pozri časť 4.8 a 5.1). Údaje poukazujú na aditívny účinok v treťom týždni.

Nesprávne použitie a závislosť

Zaznamenali sa prípady nesprávneho použitia a závislosti. Pri predpisovaní kvetiapínu pacientom, ktorí majú v anamnéze závislosť na alkohole alebo drogách, je potrebná opatnosť.

Laktóza

Tablety Derin Prolong 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 opatnosť pri užívaní kvetiapínu v kombinácii s inými centrálnie pôsobiacimi liekmi alebo s alkoholom.

Opatnosť 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 (v dávke 25 mg) zistilo 5-8-násobné zvýšenie AUC kvetiapínu. Na základe toho, je súbežné podávanie kvetiapínu a inhibítorov CYP3A4 kontraindikované. Takisto sa neodporúča konzumovať grapefruitovú šťavu počas liečby kvetiapiénom.

V klinických skúškach zameraných na sledovanie farmakokinetiky, v ktorých sa podávali opakované dávky kvetiapínu pred a počas liečby karbamazepínom (známy induktor pečenevých enzýmov), súbežne podaný karbamazepín výrazne zvýšil klírens kvetiapínu. Toto zvýšenie klírnsu 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 kvetiapiénom. Súbežné užívanie kvetiapínu s fenytoínom (induktor mikrozomálnych enzýmov) spôsobilo enormné zvýšenie klírnsu kvetiapínu, približne o 450 %. Pacientom, ktorí užívajú induktory pečenevých enzýmov, sa má podávať kvetiapín iba v tom prípade, ak lekár vyhodnotí, že prínos liečby prevyší možné riziko z vysadenia induktora pečenevých enzýmov. Je dôležité, aby akákoľvek zmena v liečbe induktorom bola postupná, niekedy je potrebné zameniť induktor za liek neindukujúci pečenevé 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 klírensu kvetiapínu približne o 70 %.

Farmakokinetika kvetiapínu nie je ovplyvnená súbežným podávaním cimetidínu.

Farmakokinetika lítia nie je ovplyvnená súbežným podávaním kvetiapínu.

V šesťtyždňovej randomizovanej štúdií s lítiom súbežne podávaným s kvetiapínom oproti placebo súbežne podávaným s kvetiapínom 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 placebom (pozri časť 5.1).

Pri súbežnom podávaní valproátu sodného a kvetiapínu farmakokinetika oboch látok nebola klinicky významne ovplyvnená. Retrospektívna štúdia u pediatrických pacientov, ktorí užívali valproát, kvetiapín alebo oboje, ukázala vyššiu incidenciu leukopénie a neutropénie v skupine s kombinovanou liečbou oproti skupine s monoterapiou.

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

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

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

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 prínos liečby preváži potenciálne riziká.

Tretí trimester

Novorodenci, vystavení pôsobeniu antipsychotík (vrátane kvetiapínu) počas tretieho trimestra gravidity matky, sú vystavení riziku nežiaducich účinkov vrátane extrapyramídových 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 sa kvetiapín pri podávaní v terapeutických dávkach 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 na to, že kvetiapín pôsobí na centrálny nervový systém, môže ovplyvňovať činnosti vyžadujúce bdelosť. Preto sa neodporúča viesť vozidlá a obsluhovať stroje, kým nie je známa reakcia pacienta na liek.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek (ADR) pri terapii kvetiapínom ($\geq 10\%$) sú ospalosť, bolesť hlavy, závrat, 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 vyrážky vyvolanej liekom 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

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

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté:	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<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} , zhoršenie existujúceho diabetu	metabolický syndróm ²⁹		
<i>Psychické poruchy</i>		abnormálne sny a nočné mory, samovražedné myšlienky a samovražedné správanie ²⁰		somnambulizmus a ďalšie súvisiace stavy ako je rozprávanie počas spánku a poruchy príjmu potravy súvisiace so spánkom		
<i>Poruchy nervového systému</i>	závrat ^{4, 16} , somnolencia ^{2, 16} , bolesť hlavy, extrapyramídové príznaky ^{1, 21}	dyzartria	záchvat kŕčov ¹ , syndróm nepokojných nôh, tardívna dyskineza ^{1, 5} , synkopa ^{4, 16}			
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>		tachykardia ⁴ , palpitácie ²³	predĺženie QT intervalu ^{1, 12, 18} , bradykardia ³²			kardiomyopatia, myokarditída
<i>Poruchy oka</i>		rozmazané videnie				
<i>Poruchy ciev</i>		ortostatická hypotenzia ^{4, 16}		venózna trombembólia ¹		cievna mozgová príhoda ³³
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		dyspnoe ²³	rinitída			
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	sucho v ústach	zápcha, dyspepsia, vracanie ²⁵	dysfagia ⁷	pankreatitída ¹ , intestinálna obštrukcia/ ileus		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté:	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy pečene a žľazových ciest</i>		zvýšenie hladín sérovej alanínaminotransferázy (ALT) ³ , zvýšenie hladín gama – GT ³	zvýšenie hladín sérovej aspartátaminotransferázy (AST) ³	žltacka ⁵ , hepatitída		
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>					angioedém ⁵ , Stevensov-Johnsonov syndróm ⁵	toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém, vyrážka vyvolaná liekom s eozinofiliou a systémovým i 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>						novorodecký syndróm z vysadenia ³¹
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>			sexuálna dysfunkcia	priapizmus, galaktorea, opuch prsníkov, menštruačné poruchy		
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	symptómy súvisiace s vysadením lieku ^{1,9}	ľahká asténia, periférny edém, podráždenosť, pyrexia		malígný neuroleptický syndróm ¹ , hypotermia		
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>				zvýšenie kreatínfosfokinázy 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 $\geq 3x$ 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. 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 týkajúcich sa kvetiapínu s okamžitým uvoľňovaním.
- (6) Hladina glukózy v krvi nalačno ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/l) alebo ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) po jedle minimálne v jednom prípade.
- (7) Zvýšený výskyt dysfágie pri užívaní kvetiapínu v porovnaní s placebom bol pozorovaný len v klinických skúškach zameraných na bipolárnu depresiu.
- (8) Založené na $> 7\%$ zvýšení hmotnosti zo základnej hodnoty. Vyskytuje sa najmä počas prvých týždňov liečby u dospelých.
- (9) V krátkodobých, placebom kontrolovaných, monoterapeutických klinických skúškach zameraných na zhodnotenie symptómov súvisiacich s vysadením lieku sa najčastejšie vyskytovali tieto symptómy: nespavosť, nauzea, bolesť hlavy, hnačka, vracanie, závraty a podráždenosť. Tieto príznaky zvyčajne ustúpili do 1 týždňa po vysadení lieku.
- (10) Triglyceridy ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacienti ≥ 18 rokov) alebo ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacienti < 18 rokov) zaznamenané minimálne raz.
- (11) Cholesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacienti ≥ 18 rokov) alebo ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pacienti < 18 rokov), zaznamenaný minimálne raz. 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 účinkov z klinických skúšaní zvýšenia kreatínfosfokinázy v krvi nesúvisiacej s neuroleptickým malígnym syndrómom.
- (15) Hladiny prolaktínu (pacienti > 18 rokov): > 20 μ g/l ($> 869,56$ pmol/l) 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 QTc od < 450 msec až ≥ 450 msec s ≥ 30 msec zvýšením. V placebom kontrolovaných klinických štúdiách s miernou zmenou kvetiapínu a výskyt u pacientov, ktorí majú klinicky významnú hladinu podobnú medzi kvetiapiénom a placebom.
- (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 časť 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 bolo vždy priemerné maximálne zníženie hemoglobínu o -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. Posuny v celkových T_4 , voľných T_4 , celkových T_3 a voľných T_3 , 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 pacientov (≥ 65 rokov).
- (26) Na základe posunu v počte neutrofilov z východiskovej hodnoty $\geq 1.5 \times 10^9/l$ na $< 0,5 \times 10^9/l$ kedykoľvek počas liečby a na základe pacientov s ťažkou neutropéniou ($< 0,5 \times 10^9/l$) 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 $\geq 1 \times 10^9$ buniek/l kedykoľvek.
- (28) Založené na posune z normálnej východiskovej k potenciálne klinicky významnej hodnote kedykoľvek vo všetkých skúškach. Posun v počte bielych krviniek (white blood cells, WBC) je definovaný ako $\leq 3 \times 10^9$ buniek/l kedykoľvek.
- (29) Založené na hláseniach metabolického syndrómu ako nežiaduceho účinku vo všetkých klinických štúdiách s kvetiapínom.
- (30) V klinických skúškaniach sa zistilo u niektorých pacientov zhoršenie viac než jedného z metabolických faktorov: zmeny telesnej hmotnosti, hladiny glukózy v krvi a lipidov v krvi (pozri tiež časť 4.4).
- (31) Pozri časť 4.6.
- (32) Môže sa objaviť na začiatku alebo tesne po začatí liečby a môže byť spojená s hypotenziou a / alebo synkopou. Frekvencia je stanovená na základe hlásení nežiaduceho účinku bradykardie a súvisiacich udalostí vo všetkých klinických štúdiách s kvetiapínom.
- (33) Na základe jednej retrospektívnej nerandomizovanej epidemiologickej štúdie.

Pri užívaní neuroleptík boli 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 na liek, ktoré sú opísané vyššie u dospelých, je potrebné zvažovať u detí a dospievajúcich. Nasledujúca tabuľka súhrnne uvádza nežiaduce reakcie na liek, ktorých výskyt je u detí a dospievajúcich pacientov (vo veku 10-17 rokov) častejší v porovnaní s dospelými pacientmi alebo nežiaduce reakcie na liek, ktoré sa u dospelých nezistili.

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

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

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

- Hladiny prolaktínu (pacienti vo veku < 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 $> 100 \mu\text{g/l}$.
- 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 (3-6 týždňov) placebom kontrolovaných klinických skúškaniach u detí a dospievajúcich.
- Poznámka: častosť výskytu je rovnaká ako u dospelých, ale u detí a dospievajúcich by mohla súvisieť s odlišnými klinickými dôsledkami ako u dospelých.
- Pozri časť 5.1.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Symptómy

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

Predávkovanie môže viesť k predĺženiu QT intervalu, záchvatom kŕčov, status epilepticus, rabdomyolýze, respiračnej depresii, retencii moču, zmätenosti, delíriu a/alebo nepokoju, kóme a úmrtiu.

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.

U pacientov s preexistujúcim ťažkým kardiovaskulárnym ochorením je zvýšené riziko výskytu príznakov predávkovania (pozri časť 4.4 Ortostatická hypotenzia).

Liečba predávkovania

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

V tejto súvislosti publikované hlásenia popisujú, že pacientov s delíriom a agitáciou a anticholinergným syndrómom je možné liečiť podaním fyzostigmínu 1-2 mg (za kontinuálneho monitorovania EKG). Tento postup sa neodporúča ako štandardná liečba vzhľadom na potenciálne negatívne účinky fyzostigmínu na vodivosť srdca. Fyzostigmín sa môže používať v prípade, keď nie sú prítomné EKG aberácie. Nepoužívajte fyzostigmín v prípade dysarytmií, blokády srdca akéhokoľvek stupňa alebo predĺženia QRS intervalu.

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

V prípade predávkovania kvetiapínom sa má liečiť refraktérna hypotenzia vhodnými opatreniami, ako sú intravenózne tekutiny a/alebo sympatomimetiká. Adrenalinu a dopamínu je potrebné sa vyhnúť, pretože beta stimulácia môže prehĺbiť hypotenziu v nastavení kvetiapínom vyvolanej alfa blokády.

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, z dôvodu lepkavej konzistencie hmoty.

V niektorých prípadoch sa úspešne vykonalo endoskopické odstránenie farmakobezoáru.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antipsychotiká; diazepíny, oxazepíny, tiazepíny a oxipíny
ATC kód: N05A H04

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 v porovnaní s typickými antipsychotikami a jeho slabý extrapyramídový účinok (EPS) sa pripisujú práve kombinácii receptorového antagonizmu s vyššou selektivitou pre 5HT₂ oproti D₂. Kvetiapín a norkvetiapín nemajú žiadnu zjavnú afinitu k benzodiazepínovým receptorom, majú však vysokú afinitu k histamínovým a adrenergným α_1 -receptorom a strednú afinitu k adrenergným α_2 -receptorom. Kvetiapín má 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 môže prispievať k terapeutickému účinku kvetiapínu ako antidepresíva.

Farmakodynamické účinky

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

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

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

V placebom kontrolovanom skúšaní bola hlavným cieľom 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 kvetiapínom s okamžitým uvoľňovaním na liečbu kvetiapínom 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 kvetiapiénom 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 dlhodobej liečbe kvetiapiénom 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. Účinok kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním bol signifikantný aj v ďalšom 3-týždňovom klinickom skúšaní. 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 klinická skúška nepreukázala aditívny účinok v 6. týždni.

V klinickom skúšaní u pacientov s depresívnymi epizódami v rámci bipolárnej poruchy I alebo bipolárnej poruchy II preukázal kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním v dávke 300 mg/deň vyššiu účinnosť v znížení celkového skóre MADRS oproti placebo.

V 4 ďalších klinických skúšaniach s kvetiapiénom, 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 so skupinou pacientov s placebo, v rámci merateľných výsledkov: priemerné zlepšenie skóre MADRS pre odpoveď definovanú ako najmenej 50 % zlepšenie celkového skóre MADRS zo základnej hodnoty. Nezistil sa rozdiel v rozsahu účinku medzi pacientmi užívajúcimi 300 mg kvetiapínu s okamžitým uvoľňovaním a pacientmi užívajúcimi dávku 600 mg.

V kontinuálnej fáze týchto 2 skúšaní sa zistilo, že dlhodobá liečba pacientov odpovedajúcich na kvetiapín s okamžitým uvoľňovaním v dávke 300 alebo 600 mg je efektívnejšia v porovnaní s placebo s ohľadom na depresívne symptómy, ale bez ohľadu na manické symptómy.

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

V šesťtýždňovej randomizovanej štúdii s lítiom súbežne podávaným s kvetiapiénom oproti placebo súbežne podávanému s kvetiapiénom 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) bol 11 % (79 % v skupine s pridaným lítiom oproti 68 % v skupine s pridaným placebo).

Jedno dlhodobé klinické skúšanie (viac ako 2 roky liečby) zamerané na hodnotenie prevencie rekurencie u pacientov s manickými, depresívnymi alebo zmiešanými epizódami preukázalo lepší účinok kvetiapínu 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 kvetiapiénom, 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 kvetiapiénom 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 krátkodobých klinických skúšaniach (6 týždňov) boli zaradení pacienti s nedostatočnou odpoveďou aspoň na jedno antidepresívum. Kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním 150 mg

a 300 mg/deň podávaný ako prídavná liečba k pokračujúcej 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 relapsu u pacientov liečených kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním bol 14,2 % a u pacientov dostávajúcich placebo 34,4 %.

V krátkodobom (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/deň 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 v 1. až 3. deň, dávka sa mohla zvýšiť na 100 mg/deň na 4. deň, 150 mg/deň v 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 krátkodobých 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 trvajúcim 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. akatízie, extrapyramídovej poruchy, tremoru, dyskinézy, dystónie, nepokoja, samovoľných svalových kontrakcií, psychomotorickej hyperaktivity a svalovej rigidity) v žiadnej zo skupín liečby nepresahoval 4 %.

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

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

Dlhodobejšie štúdie prevencie relapsu mali otvorenú liečbu (od 4 do 36 týždňov), počas ktorej boli pacienti liečení kvetiapiénom, nasledované randomizovanou vysadzovacou fázou, počas ktorej 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 telesnej hmotnosti 0,89 kg v porovnaní so základnou hodnotou v otvorenej liečbe.

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

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

Liečba kvetiapiénom bola spojená so znížením hladín hormónov štítnej žľazy 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 ukončenie liečby kvetiapiénom sa spájalo 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) voči 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.

Pediatrická 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 skúšaní boli vyradení pacienti, ktorí neodpovedali na kvetiapín. Liečba kvetiapínom sa začala dávkou 50 mg/deň, 2. deň sa dávka zvýšila na 100 mg/deň; následne 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 PANSS. 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 v monoterapii v pediatrickej populácii (vo veku 10 až 17 rokov) s bipolárnou depresiou nebola preukázaná účinnosť.

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

Klinická bezpečnosť

V krátkodobých pediatrických skúšaní s kvetiapínom opísaných vyššie bola frekvencia EPS v aktívnom ramene vs. placebo 12,9 % vs. 5,3 % v skúšaní so schizofréniou, 3,6 % vs. 1,1 % v skúšaní s bipolárnou mániou a 1,1 % vs. 0 % v skúšaní s bipolárnou depresiou. Frekvencia nárastu hmotnosti \geq 7 % v porovnaní s východiskovou hodnotou bola v aktívnom ramene vs. placebo 17 % vs. 2,5 % v skúšaní so schizofréniou a bipolárnou mániou a 13,7 % vs. 6,8 % v skúšaní s bipolárnou depresiou. Frekvencia príhod súvisiacich so samovraždou bola v aktívnom ramene vs. placebo 1,4 % vs. 1,3 % v skúšaní so schizofréniou, 1,0 % vs. 0 % v skúšaní s bipolárnou mániou a 1,1 % vs. 0 % v skúšaní s bipolárnou depresiou. Počas predĺženej poliečobnej 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 poskytla ďalšie informácie týkajúce sa bezpečnosti. Zvýšenie krvného tlaku sa hlásilo v pediatrickej populácii a zvýšená chuť do jedla, extrapyramídové príznaky a zvýšenie sérových hladín prolaktínu sa hlásili častejšie u pediatrických pacientov ako u dospelých (pozri časť 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 % pozorovanej koncentrácie kvetiapínu.

Farmakokinetika kvetiapínu a norkvetiapínu je lineárna a závislá od dávky pri dávkach až do 800 mg podávaných raz denne. Keď sa kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním podávaný raz denne porovnáva s rovnakou celkovou dennou dávkou lieku s okamžitým uvoľňovaním kvetiapín fumarátu podávaným dvakrát denne, plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie a času (AUC) je ekvivalentná, ale maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) je o 13 % nižšia v rovnovážnom stave. Keď sa kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním porovnáva s kvetiapínom s okamžitým uvoľňovaním, AUC metabolitu norkvetiapínu je o 18 % nižšia.

V štúdií skúmajúcej účinky jedla na biologickú dostupnosť kvetiapínu sa zistilo, že jedlo s vysokým obsahom tukov vyvoláva štatisticky významné zvýšenie C_{max} kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním približne o 50 % a AUC o 20 %. Nie je možné vylúčiť, že vplyv jedla s vysokým obsahom tukov na formuláciu môže byť väčší. Pre porovnanie ľahké jedlo nemá žiadny významný účinok na C_{max} alebo AUC kvetiapínu. Odporúča sa, aby sa kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním užíval jedenkrát denne bez jedla.

Distribúcia

Približne 83 % kvetiapínu sa viaže na plazmatické proteíny.

Biotransformácia

Kvetiapín sa v pečeni intenzívne metabolizuje. Po podaní rádioaktívne značeného 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 lieku, 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

Polčasy vylučovania kvetiapínu a norkvetiapínu sú približne 7 a 12 hodín. Asi 73 % izotopom značeného lieku sa vylúčilo močom a 21 % stolicou, pričom menej ako 5 % celkovej rádioaktivity reprezentovalo nezmenenú látku. Priemer molárnej dávkovej frakcie voľného kvetiapínu a aktívneho humánneho plazmatického metabolitu norkvetiapínu je < 5 % vylúčenej močom.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

Farmakokinetika kvetiapínu sa nelíši u mužov a žien.

Starší pacienti

Stredná hodnota klírensu kvetiapínu u starších ľudí je asi o 30-50 % nižšia ako u ľudí vo veku 18-65 rokov.

Porucha funkcie obličiek

U osôb s o 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 s poruchou funkcie pečene (kompenzovaná alkoholická cirhóza) je stredný 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 u 9 detí vo veku 10-12 rokov a u 12 dospelých, 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 dospelých (vo veku 13-17 rokov) v porovnaní s dospelými.

Pre kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním v pediatrickej populácii nie sú dostupné žiadne informácie.

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 nasledujúce odchýlky, ktoré sa však v dlhodobých klinických skúškach nepotvrdili:

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

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 terapeuticko dávke. Význam tohto zistenia pre človeka nie je známy.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro

kopolymér kyseliny metakrylovej s etylakrylátom 1:1 typ A
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 zvláštne podmienky pre uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kartónová krabica obsahuje príslušný počet bielych nepriehľadných PVC/PCTFE-Al blistrov a písomnú informáciu pre používateľa.

Veľkosti balenia sú:

Derin Prolong 200 mg: 10, 30, 50, 60, 100, a 180 tabliet

Derin Prolong 300 mg: 10, 30, 50, 60, 100, a 180 tabliet

Derin Prolong 400 mg: 10, 30, 50, 60, 100, a 180 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vipharm S.A.
ul. A. i F. Radziwiłłów 9
05-850 Ożarów Mazowiecki
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Derin Prolong 200 mg: 68/0115/17-S

Derin Prolong 300 mg: 68/0116/17-S

Derin Prolong 400 mg: 68/0117/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2022