

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Questax XR 50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Questax XR 150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Questax XR 200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Questax XR 300 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Questax XR 400 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Questax XR 50 mg:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 50 mg kvetiapínu (vo forme kvetiapíniumfumarátu).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 14 mg laktózy

Questax XR 150 mg:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 150 mg kvetiapínu (vo forme kvetiapíniumfumarátu).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 42 mg laktózy.

Questax XR 200 mg:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 200 mg kvetiapínu (vo forme kvetiapíniumfumarátu).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 56 mg laktózy.

Questax XR 300 mg:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 300 mg kvetiapínu (vo forme kvetiapíniumfumarátu).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 85 mg laktózy.

Questax XR 400 mg:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 400 mg kvetiapínu (vo forme kvetiapíniumfumarátu).

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 113 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním

50 mg: biele až takmer biele, okrúhle bikonvexné tablety s vyrytým označením „50“ na jednej strane, 7,1 mm v priemere a 3,2 mm hrubé.

150 mg: biele až takmer biele, podlhovasté bikonvexné s vyrytým označením „150“ na jednej strane, 13,6 mm dlhé, 6,6 mm široké a 4,2 mm hrubé.

200 mg: biele až takmer biele, podlhovasté bikonvexné s vyrytým označením „200“ na jednej strane, 15,2 mm dlhé, 7,7 mm široké a 4,8 mm hrubé.

300 mg: biele až takmer biele, podlhovasté bikonvexné s vyrytým označením „300“ na jednej strane, 18,2 mm dlhé, 8,2 mm široké a 5,4 mm hrubé.

400 mg: biele až takmer biele, oválne bikonvexné s vyrytým označením „400“ na jednej strane, 20,7 mm dlhé, 10,2 mm široké a 6,3 mm hrubé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Questax XR 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.
- ako prídavná liečba veľkých depresívnych epizód u pacientov s veľkou depresívnou poruchou (Major Depressive Disorder, MDD), u ktorých je odpoveď na monoterapiu antidepresívami nedostatočná (pozri časť 5.1). Pred začatím liečby je potrebné, aby lekári zvažili bezpečnostný profil kvetiapiínu (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
Questax XR 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

Questax XR 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 skúšaníach 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 zväžiť 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 Questaxom XR, majú pokračovať v liečbe rovnakými dávkami lieku podávanými večer. Dávka Questaxu XR 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

Questax XR 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 Questax XR v ekvivalentnej celkovej dennej dávke podanej raz denne.

Táto zmena si môže vyžadovať individuálnu úpravu dávkovania.

Starší pacienti

Pri podávaní Questaxu XR ako aj ostatných antipsychotík a antidepresív starším pacientom je potrebná zvýšená opatrnosť, najmä pri úvodnom stanovovaní dávky. Dávku Questaxu XR 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

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

Spôsob podávania

Questax XR sa má užívať raz denne, bez jedla. Tablety sa prehltajú celé, nesmú sa deliť, žuvať či drviť.

4.3 Kontraindikácie

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

Súbežné podávanie inhibítorov cytochrómu P 450 3A4, ako sú inhibítory HIV-proteázy, azolové antimykotiká, erytromycín, klaritromycín a nefazodón, je kontraindikované (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Keďže Questax XR je indikovaný na liečbu niekoľkých ochorení, jeho bezpečnostný profil sa má posudzovať individuálne vzhľadom na diagnózu jednotlivého pacienta a na dávku, ktorá sa mu podáva.

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

Pediatrická populácia

Questax XR sa neodporúča podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, nakoľko údaje o jeho používaní v tejto vekovej skupine sú nedostatočné. V klinických skúšaníach s kvetiapiénom sa zistilo, že okrem známeho bezpečnostného profilu stanoveného u dospelých (pozri časť 4.8) sa u detí a dospievajúcich určité nežiaduce udalosti vyskytovali častejšie ako u dospelých (zvýšená chuť do jedla, zvýšenie hladín prolaktínu v sére, vracanie, rinitída a synkopa) alebo môžu mať rozdielne dôsledky pre deti a dospievajúcich (extrapyramídové symptómy a podráždenosť) a identifikovala sa jedna nežiaduca udalosť, ktorá sa predtým u dospelých nezaznamenala (zvýšenie krvného tlaku). U detí a dospievajúcich sa zaznamenali aj zmeny vo výsledkoch testov funkcie štítnej žľazy.

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

V placebom kontrolovaných klinických skúšaníach u detí a dospievajúcich so schizofréniou, bipolárnou mániou a bipolárnou depresiou sa v súvislosti s kvetiapiénom zistil zvýšený výskyt extrapyramídových symptómov (EPS) v porovnaní s pacientmi v rovnakom veku a s rovnakou diagnózou, ktorí dostávali placebo (pozri časť 4.8).

Samovražda/samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie

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

Okrem toho lekári majú zvážiť potenciálne riziko 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 pokusov o samovraždu. Okrem toho, takéto stavy môžu predstavovať komorbidity veľkých depresívnych epizód. Preto je potrebné k pacientom liečeným na iné psychické poruchy pristupovať s rovnakou ostražitosťou ako k pacientom liečeným na veľké depresívne epizódy.

Je známe, že pacientom s príhodami súvisiacimi so samovraždou v anamnéze alebo pacientom, u ktorých sa vo významnej miere prejavujú samovražedné myšlienky pred začatím liečby, hrozí vyššie riziko samovražedných myšlienok alebo pokusov o samovraždu a počas liečby majú byť starostlivo sledovaní. Metaanalýza klinických skúšaní s antidepressívami kontrolovaných placebom u dospelých pacientov s psychickými poruchami poukázala na vyššie riziko samovražedného správania u pacientov mladších ako 25 rokov liečených antidepressívami ako u pacientov, ktorí dostávali placebo.

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

V krátko trvajúcich, placebom kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov s veľkými depresívnymi epizódami v rámci bipolárnej poruchy, sa pozorovalo u mladých dospelých pacientov (mladších ako 25 rokov), ktorí boli liečení 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 mladých dospelých pacientov (mladších ako 25 rokov) 2,1 % (3/144) pri kvetiapiíne a 1,3 % (1/75) u placeba. V retrospektívnej populačnej štúdií na liečbu pacientov s ťažkou depresiou kvetiapiénom sa preukázalo zvýšené riziko sebapoškodenia a samovraždy u pacientov vo veku od 24 do 64 rokov, u ktorých v minulosti nedošlo k sebapoškodeniu v priebehu liečby kvetiapiénom spolu s ostatnými 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 s bipolárnou poruchou liečených na epizódy veľkej depresie bol kvetiapiín spájaný so zvýšenou incidenciou extrapyramídových symptómov (EPS) v porovnaní s placebom (pozri časť 4.8 a 5.1).

Podávanie kvetiapiínu je spojené s rozvojom akatízie, ktorá je charakterizovaná subjektívne nepríjemným alebo skľučujúcim nepokojom a potrebou neustále sa pohybovať, čo pacientovi znemožňuje pokojne sedieť alebo stáť. Najčastejšie sa tento príznak objavuje v prvých týždňoch liečby. Zvyšovanie dávky u pacientov s týmito príznakmi môže mať negatívne účinky.

Tardívna dyskinéza

Ak sa objavia prejavy a symptómy tardívnej dyskinézy, dávka má byť znížená alebo sa má zvážiť ukončenie liečby kvetiapiénom. Symptómy tardívnej dyskinézy sa môžu zhoršiť alebo dokonca objaviť po ukončení liečby (pozri časť 4.8).

Somnolencia a závraty

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

Zvýšená opatnosť je potrebná pri podávaní kvetiapiínu pacientom so známymi kardiovaskulárnymi a cerebrálnymi ochoreniami alebo s inými ochoreniami, ktoré predisponujú ku vzniku hypotenzie. Ak sa vyskytne ortostatická hypotenzia, predovšetkým u pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami, je potrebné zvážiť redukciiu dávok alebo pomalšiu titráciu dávok.

Syndróm spánkového apnoe

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

Záchvaty

V kontrolovaných klinických skúšaníach nebol zistený rozdiel vo výskyte záchvatov medzi pacientmi liečenými kvetiapínom a tými, ktorým sa podávalo placebo. U pacientov s výskytom záchvatov v anamnéze nie sú k dispozícii údaje o incidencii záchvatov. Rovnako ako u iných antipsychotík sa odporúča venovať zvýšenú pozornosť tým pacientom, ktorí udávajú výskyt záchvatov krčcov v anamnéze (pozri časť 4.8).

Malígný neuroleptický syndróm

Malígný neuroleptický syndróm súvisí s antipsychotickou liečbou vrátane kvetiapínu (pozri časť 4.8). Klinické prejavy zahŕňajú hypertermiu, zmenu psychického stavu, svalovú rigiditu, vegetatívnu nestabilitu a zvýšenie kreatínfosfokinázy. V týchto prípadoch je potrebné liečbu kvetiapínom ukončiť 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 a neutropénia vyvolaná liekmi v anamnéze. Niektoré prípady sa však vyskytli u pacientov bez preexistujúcich rizikových faktorov. Liečba kvetiapínom sa má prerušiť u pacientov s počtom neutrofilov $< 1,0 \times 10^9/l$. U týchto pacientov je treba sledovať prejavy a príznaky infekcie a pravidelne kontrolovať počet neutrofilov (až kým nepresiahnu hodnotu $1,5 \times 10^9/l$) (pozri časť 5.1).

Na neutropéniu treba myslieť u pacientov s prebiehajúcou infekciou alebo horúčkou, najmä u tých, u ktorých chýbajú zjavné predisponujúce faktory. Títo pacienti majú byť vhodne klinicky liečení.

Pacientov je potrebné poučiť, aby ihneď hlásili výskyt prejavov/symptómov, ktoré sa zhodujú s agranulocytózou alebo infekciou (napr. horúčka, slabosť, letargia alebo bolesť v hrdle), kedykoľvek počas liečby kvetiapínom. U týchto pacientov je potrebné rýchlo vyšetriť počet WBC a absolútny počet neutrofilov (z angl. absolute neutrophil count ANC), 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 súčasnou diagnózou retencie moču alebo s retenciou moču v anamnéze, s klinicky významnou hypertrofiou prostaty, intestinálnou obštrukciou alebo so súvisiacimi ochoreniami, so zvýšeným vnútroočným tlakom alebo s glaukómom s úzkym uhľom (pozri časť 4.5, 4.8, 5.1 a 4.9).

Interakcie

Pozri tiež časť 4.5.

Pri súbežnom užívaní kvetiapínu so silnými induktormi pečeneých enzýmov, akými sú karbamazepín alebo fenytoín sa značne znižuje plazmatická koncentrácia kvetiapínu, čo môže ovplyvniť účinnosť liečby kvetiapínom. Pacientom, ktorí užívajú induktory pečeneých enzýmov, je možné nasadiť liečbu kvetiapínom iba v tom prípade, ak prínos liečby prevýši 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 pečeňové 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 počas liečby kvetiapiénom sa príležitostne vyskytla hyperglykémia a/alebo rozvoj alebo exacerbácia diabetu s ketoacidózou alebo kómou, vrátane prípadov končiacich fatálne (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch sa zaznamenal prioritne nárast telesnej hmotnosti, ktorý môže byť predisponujúci faktor. Vhodné klinické sledovanie sa odporúča v súlade s využitím odporúčaní týkajúcich sa antipsychotík. Je potrebné, aby pacienti užívajúci antipsychotiká, vrátane kvetiapiínu, boli sledovaní na prejavy 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

Zvýšenie hladín triglyceridov, LDL a celkového cholesterolu a zníženie hladiny HDL cholesterolu bolo pozorované v klinických skúšaniach s kvetiapiénom (pozri časť 4.8). Zmena hladiny lipidov sa má riešiť, ako je klinicky vhodné.

Predĺženie QT intervalu:

V klinických skúšaniach a pri používaní v súlade s SPC nebolo užívanie kvetiapiínu spojené s trvalým predĺžením absolútneho QT intervalu. Počas postmarketingového sledovania sa však predĺženie QT intervalu pozorovalo pri terapeutických dávkach (pozri časť 4.8) a pri predávkovaní (pozri časť 4.9). Podobne ako pri iných antipsychotikách, aj pri užívaní kvetiapiínu 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 a 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. U pacientov s podozrením na kardiomyopatiu alebo myokarditídu sa má zvážiť ukončenie liečby kvetiapiénom.

Ukončenie liečby

Akútne symptómy z náhleho vysadenia lieku, akými sú insomnia, bolesť hlavy, nauzea, hnačka, vracanie, závraty a podráždenosť boli zaznamenané po náhlom vysadení kvetiapiínu. Odporúča sa liečbu ukončovať postupným znižovaním dávky lieku po dobu najmenej 1 až 2 týždne (pozri časť 4.8).

Starší pacienti so psychózou vzniknutou v súvislosti s demenciou

Kvetiapiín 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 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 pri iných antipsychotikách alebo iných populáciách pacientov. Pri podávaní kvetiapiínu pacientom s rizikovými faktormi pre vznik cievnej 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 skúšaníach s kvetiapiénom u rovnakej populácie pacientov (n=710; priemerný vek: 83 rokov; vekové rozpätie: 56-99 rokov) bola mortalita u pacientov liečených kvetiapiénom 5,5 % v porovnaní s 3,2 % v skupine pacientov, ktorí dostávali placebo. Pacienti v tomto skúšaní zomierali z rôznych príčin, ktoré zodpovedali očakávaniam pre túto populáciu.

Starší pacienti s Parkinsonovou chorobou (PCH)/parkinsonizmom

V populačnej retrospektívnej štúdií s kvetiapiénom pri liečbe pacientov s MDD sa vyskytlo zvýšené riziko úmrtí v priebehu užívania kvetiapiínu u pacientov vo veku nad 65 rokov. Táto súvislosť sa nevyskytla, ak boli pacienti s PCH vylúčení z analýzy. Starším pacientom s PCH je potrebné kvetiapiín podávať s opatrnosťou.

Dysfágia

Dysfágia (pozri tiež časť 4.8) bola hlásená s súvislosťou s kvetiapiénom. Kvetiapiín sa má používať s opatrnosťou u pacientov s rizikom aspiračnej pneumónie.

Zápcha a intestinálna obštrukcia

Zápcha predstavuje rizikový faktor pre intestinálnu obštrukciu. Zápcha a intestinálna obštrukcia sa hlásili v súvislosti s kvetiapiénom (pozri časť 4.8). Tieto zahŕňali aj fatálne hlásenia u pacientov s vyšším rizikom intestinálnej obštrukcie, vrátane tých, ktorí užívali 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, preto majú byť všetky možné rizikové faktory VTE zistené 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 Lipidy), žlčové kamene a konzumácia alkoholu.

Dodatočná informácia

Údaje o kvetiapiíne 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 zneužitie

Zaznamenali sa prípady nesprávneho použitia a zneužitia. Pri predpisovaní kvetiapiínu pacientom, ktorí majú v anamnéze zneužívanie alkoholu alebo drog, je potrebná opatrnosť.

Laktóza

Questax XR obsahuje 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 kvetiapiínu na centrálny nervový systém, sa má kvetiapiín užívať s opatrnosťou v kombinácii s inými centrálnymi pôsobiacimi liekmi a alkoholom.

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

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

V klinických skúškach zameraných na sledovanie farmakokinetiky, v ktorých sa podávali opakované dávky kvetiapínu pred a počas liečby karbamazepínom (známy induktor pečeneých 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 kvetiapínom. Súbežné užívanie kvetiapínu s fenytoínom (induktor mikrozomálnych enzýmov) spôsobilo enormné zvýšenie klírnsu kvetiapínu, približne o 450 %. Pacientom, ktorí užívajú induktory pečeneých enzýmov, sa má podávať kvetiapín iba v tom prípade, ak lekár vyhodnotí, že prínos liečby prevyší možné riziko z vysadenia induktora pečeneých enzýmov. Je dôležité, aby akákoľvek zmena v liečbe induktorom bola postupná, niekedy je potrebné zameniť induktor za liek neindukujúci pečeneé enzýmy (napr. valproát sodný) (pozri časť 4.4).

Pri súbežnom podávaní s antidepresívom imipramínom (známy inhibítor CYP2D6) alebo fluoxetínom (známy inhibítor CYP3A4 a CYP2D6) sa farmakokinetika kvetiapínu signifikantne nezmenila.

Pri súbežnom podávaní s antipsychotikami rizperidónom alebo haloperidolom sa farmakokinetika kvetiapínu signifikantne nezmenila. Súbežné podávanie kvetiapínu a thioridazínu však zvýši klírens kvetiapínu približne o 70%.

Pri súbežnom podávaní s cimetidínom sa farmakokinetika kvetiapínu nezmenila.

Pri súbežnom podávaní s kvetiapínom sa farmakokinetika lítia nezmenila.

V šesťtýždňovej 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 placebo (pozri časť 5.1).

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

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s liekmi, ktoré sa bežne používajú na liečbu kardiovaskulárnych ochorení.

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 positivity 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 primárne pôsobí na centrálny nervový systém, môže ovplyvňovať činnosti, ktoré si vyžadujú pozornosť. Preto sa neodporúča viesť vozidlá a obsluhovať stroje, kým nie je známa reakcia pacienta na liek.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie pri terapii kvetiapínom ($\geq 10\%$) sú ospalosť, závrat, bolesť hlavy, suchosť v ústach, symptómy súvisiace s vysadením lieku, zvýšenie hladín sérových triglyceridov, zvýšenie celkového cholesterolu (hlavne LDL-cholesterolu), zníženie hladiny HDL cholesterolu, zvyšovanie hmotnosti, zníženie hemoglobínu a extrapyramídové príznaky.

V súvislosti s kvetiapínom boli hlásené ťažké kožné nežiaduce účinky (SCAR) ako Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), lieková vyrážka s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS).

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

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie spojené s liečbou kvetiapínom

Výskyt nežiaducich udalostí je členený nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

TOS	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	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 , hypotyreóza ²¹		neprimeraná sekrecia antidiuretického hormónu	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	zvýšenie hladiny sérových triglyceridov ^{10, 30} zvýšenie celkového cholesterolu (hlavne LDL-cholesterolu) ^{11, 30} zníženie hladiny HDL cholesterolu ^{17, 30} zvyšovanie hmotnosti ^{8, 30}	zvýšená chuť do jedla, zvýšenie glukózy v krvi až do hyperglykemických hodnôt ^{6, 30}	hyponatriémia ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1, 5} , 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 oka</i>		rozmazané videnie				

TOS	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>		tachykardia ⁴ , palpitácie ²³	predĺženie QT intervalu ^{1,12,18} , bradykardia ³²			kardiomyopa tia, myokarditíd a
<i>Poruchy ciev</i>		ortostatická hypotenzia ^{4,16}		venózna trombembólia ¹		mozgová mŕtvica ³³
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		dyspnoe ²³	rinitída			
<i>Poruchy gastrointestinál- neho 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 sérovej alanínamino- transferázy (ALT) ³ , zvýšenie hladín gama – GT ³	zvýšenie hladín sérovej aspartátamino- transferázy (AST) ³	žltáčka ⁵ , hepatitída		
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>					angioedém ⁵ , Stevensov- Johnsonov syndróm ⁵	toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém, lieková vyrážka 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>					rabdomyolý- za	
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>			retencia moču			
<i>Stavy v gravidite, v šestonedelí a v perinatálnom období</i>						novorode- necký syndróm z vysadenia ³¹
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsíkov</i>			sexuálna dysfunkcia	priapizmus, galaktorea, opuch prsíkov, menštruačné poruchy		

TOS	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	symptómy súvisiace s vysadením lieku ^{1,9}	ľahká asténia, periférny edém, podráždenosť, pyrexia		malígny neuroleptický syndróm ¹ , hypotermia		
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>				zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi ¹⁴		

- (1) Pozri časť 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní
- (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 $> 3x$ 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, najmä pri úvodnej titrácii dávky (pozri časť 4.4).
- (5) Frekvencia týchto nežiaducich účinkov sa zistila len z postmarketingových údajov, týkajúcich sa tabliet 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 skúšaniach zameraných na bipolárnu depresiu.
- (8) Založené na $> 7\%$ zvýšení hmotnosti zo základnej hodnoty. Vyskytuje sa najmä počas prvých týždňov liečby.
- (9) Nasledujúce symptómy z vysadenia lieku po náhlom ukončení liečby boli pozorované najčastejšie, v krátkodobých, placebom kontrolovaných, monoterapeutických klinických skúšaniach čo zahŕňa aj symptómy po ukončení liečby: nespavosť, nauzea, bolesť hlavy, hnačka, vracanie, závraty a podráždenosť. Výskyt týchto reakcií sa významne znížil po 1 týždni 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 udalostí z klinických skúšaní zvýšenia kreatínfosfokinázy v krvinesúvisiacej 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 zvýšenie. V placebom kontrolovaných klinických štúdiách s miernou zmenou kvetiapínu a výskyt 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 časti 4.4 a 5.1)
- (21) Pozri časť 5.1
- (22) Znížený hemoglobín na ≤ 13 g/dl ($\leq 8,07$ mmol/l) u mužov, ≤ 12 g/dl ($\leq 7,45$ mmol/l) u žien aspoň jeden prípad sa vyskytol u 11 % kvetiapiénom liečených pacientov vo všetkých štúdiách, vrátane

rozšírených nezaslepených štúdií. Pre týchto pacientov priemerné maximum zníženia hemoglobínu kedykoľvek bolo -1.50 g/dl.

(23) Tieto hlásenia sa často vyskytovali pri tachykardii, závratoch, ortostatickej hypotenzii a /alebo základnom kardio/respiračnom ochorení.

(24) Založené na posune z normálnej východiskovej k potenciálne klinicky významnej hodnote kedykoľvek vo všetkých skúškach. Posun 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 neurofilov z východiskovej hodnoty $\geq 1,5 \times 10^9$ buniek/l na $< 0,5 \times 10^9$ buniek/l kedykoľvek počas liečby a na základe pacientov s ťažkou neutropéniou ($< 0,5 \times 10^9$ buniek/l) a infekciou počas všetkých klinických štúdií s kvetiapínom (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 nežiaduce reakcie vo všetkých klinických štúdiách s kvetiapínom.

(30) V klinických skúškach 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 non-randomizovanej epidemiologickej štúdie.

Prípady predĺženia QT intervalu, ventrikulárnej arytmie, náhleho nevysvetliteľného úmrtia, zástavy srdca a torsade de pointes boli hlásené pri užívaní neuroleptík a sú považované za skupinové účinky.

Pediatrická populácia

Tie isté nežiaduce reakcie, ktoré sú opísané vyššie u dospelých, je potrebné zvažovať u detí a dospievajúcich. Nasledovná tabuľka súhrnne uvádza nežiaduce reakcie, ktorých výskyt je u detí a dospievajúcich (10 až 17 rokov) častejší v porovnaní s dospelými pacientmi alebo nežiaduce reakcie, 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 udalostí je členený nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov)

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

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

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

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

(4)Pozri časť 5.1

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Príznaky

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, status epilepticus, rabdomyolýze, respiračnej depresii, retencii moču, zmätenosti, delíriu a/alebo nepokoju, kóme a úmrtiu.

V prípade predávkovania kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním dochádza k oneskoreniu maximálnej sedácie a maximálnej pulzovej frekvencie a predĺženiu doby potrebnej na zotavenie v porovnaní s predávkovaním kvetiapínom s okamžitým uvoľňovaním.

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

Liečba predávkovania

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

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.

Aj napriek tomu, že možnosť zabrániť absorpcii pri predávkovaní nebola skúmaná, môže byť indikovaný výplach žalúdka pri vážnej otrave, ak možno do jednej hodiny po požití. Je možné 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. V niektorých prípadoch sa úspešne vykonalo endoskopické odstránenie farmakobezoáru.

Lekársky dohľad a sledovanie musí pokračovať až do úplného zotavenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antipsychotiká, diazepíny, oxazepíny, tiazepíny a oxepíny
ATC kód: N05AH04

Mechanizmus účinku

Kvetiapín je atypické antipsychotikum. Kvetiapín a aktívny plazmatický metabolit, nor-kvetiapín reagujú s celým radom neurotransmiterových receptorov. Kvetiapín a nor-kvetiapín 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 antidepressíva.

Farmakodynamické účinky

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

V predklinických testoch určených na 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 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

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 kvetiapiénom s okamžitým uvoľňovaním v dávke 400 mg až 800 mg bola účinnosť liečby zachovaná, keď sa pacientom zmenila liečba na ekvivalentnú dennú dávku kvetiapiínu s predĺženým uvoľňovaním podávanú raz denne.

V dlhodobom skúšaní u stabilizovaných schizofrenikov, liečených udržiavacími dávkami kvetiapiínu 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 kvetiapiénom 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 kvetiapiínu s predĺženým uvoľňovaním bol významný 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 placebu.

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 významne účinnejší v porovnaní so skupinou pacientov s placebom, v rámci merateľných výsledkov: priemerné zlepšenie skóre MADRS pre odpoveď definovanú ako najmenej 50 % zlepšenie celkového skóre MADRS zo základnej hodnoty. Nezistil sa rozdiel v rozsahu účinku medzi pacientmi užívajúcimi 300 mg kvetiapiínu 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 placebom s ohľadom na depresívne symptómy, ale bez ohľadu na manické symptómy.

V dvoch klinických skúšaniach zameraných na prevenciu recidívy sa porovnávala účinnosť kvetiapiínu 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 placebu súbežne podávanému s kvetiapiénom u dospelých pacientov s akútnou mániou bol rozdiel v priemernom zlepšení YMRS (Young Mania Rating Scale) medzi skupinou s pridaným lítiom a skupinou s pridaným placebom 2,8 bodu a rozdiel v percente pacientov odpovedajúcich na liečbu (definované ako 50 % zlepšenie YMRS z východiskovej hodnoty) bol 11 % (79 % v skupine s pridaným lítiom oproti 68 % v skupine s pridaným placebom).

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 kvetiapiínu v porovnaní s placebom, čo sa týka predĺženia času do rekurencie ktorejkoľvek

z náladových epizód (manickej, zmiešanej alebo depresívnej) u pacientov s bipolárnou poruchou typu I. Počet pacientov s náladovými epizódami bol 91 (22,5 %) v skupine s 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 (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) 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 kvetiapiénom 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 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 kvetiapiénom s predĺženým uvoľňovaním najmenej počas 12 týždňov randomizovaní na kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne alebo placebo počas 52 týždňov. Priemerná dávka kvetiapiínu s predĺženým uvoľňovaním počas fázy randomizácie bola 177 mg/deň. Výskyt relapsu u pacientov liečených kvetiapiénom 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 kvetiapiínu s predĺženým uvoľňovaním bola 160 mg/deň. Okrem výskytu extrapyramídových symptómov (pozri časť 4.8 a „Klinická bezpečnosť“ nižšie) bola znášanlivosť kvetiapiínu 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 skúšaniach týkajúcich sa schizofrenie a bipolárnej mánie bol združený výskyt extrapyramídových príznakov podobný ako u placeba (schizofrenia: 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 kvetiapiénom v porovnaní s tými, ktorí sa liečili placebom v krátkodobých placebom kontrolovaných klinických skúšaniach s veľkou depresívnou poruchou a s bipolárnou depresiou. V krátko trvajúcich placebom kontrolovaných klinických skúšaniach bipolárnej depresie bol združený výskyt extrapyramídových príznakov 8,9 % pre kvetiapín a 3,8 % pre placebo. V krátko trvajúcich placebom kontrolovaných klinických skúšaniach s monoterapiou týkajúcich sa veľkej depresívnej poruchy bol združený výskyt extrapyramídových príznakov 5,4 % pre Kvetiapín XR 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 XR 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, dyskinézie, dystónie, nepokoja, nedobrovoľných svalových kontrakcií a svalovej rigidity) v žiadnej zo skupín liečby nepresahoval 4 % .

V krátkodobej placebom kontrolovanej štúdií, fixná dávka (50 mg /deň až 800 mg /deň) (v rozpätí od 3 do 8 týždňov), bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti u pacientov liečených kvetiapiénom 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 kvetiapiénom, ktorí získali ≥ 7 % prírastku telesnej hmotnosti, bol v rozmedzí od 5,3 % pri dennej dávke 50 mg až 15,5 % pri dennej dávke 400 mg (s nižším prírastkom pre 600 a 800 mg dennej dávky) oproti 3,7 % pacientov užívajúcich placebo.

Šesťtýždňová randomizovaná štúdia s lítiom súbežne podávaným so kvetiapiénom oproti placebo súbežne podávanému so 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 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 pridaným lítiom (12,7 %) v porovnaní so skupinou kvetiapiín XR s pridaným placebom (5,5 %). Navyše väčšie percento pacientov liečených v skupine s pridaným lítiom (8 %) zaznamenalo zvýšenie hmotnosti (≥ 7 %) na konci liečby v porovnaní s pacientmi v skupine s pridaným placebom (4,7 %).

Dlhodobejšie štúdie prevencie relapsu mali otvorenú liečbu (od 2 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 s východiskovou 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 váhy 0,89 kg v porovnaní s východiskovou hodnotou v otvorenej liečbe.

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

Vo všetkých krátkodobých placebom kontrolovaných monoterapeutických klinických skúšaní u pacientov s východiskovým počtom neutrofilov $\geq 1,5 \times 10^9/l$ bola incidencia minimálne jedného prípadu počtu neutrofilov $< 1,5 \times 10^9/l$ u pacientov liečených kvetiapiénom 1,9 % v porovnaní s pacientami užívajúcimi placebo 1,3 %. Incidencia odchýlky $>0.5 - <1.0 \times 10^9/l$ bola rovnaká (0.2%) u pacientov liečených kvetiapiénom ako u pacientov dostávajúcich placebo. Vo všetkých klinických skúšaní (placebom kontrolovaných, otvorených, aktívne kontrolovaných); u pacientov s východiskovým počtom neutrofilov $< 1,5 \times 10^9/l$ bola incidencia minimálne jedného prípadu počtu neutrofilov $< 1,5 \times 10^9/l$ 2,9% a $< 0,5 \times 10^9/l$ bolo 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

prípadoch ukončenie liečby kvetiapiénom sa spájalo so zmenou účinkov na celkový a voľný T₄, bez ohľadu na dobu trvania liečby.

Katarakta / zákal šošovky

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

Pediatrická populácia

Klinická účinnosť

Účinnosť a bezpečnosť kvetiapiínu bola sledovaná v 3-týždňovom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní týkajúcom sa liečby mánie (n = 284 pacientov z USA vo veku 10 až 17 rokov). Približne 45 % populácie pacientov malo ďalšiu diagnózu ADHD. Okrem toho sa vykonalo 6-týždňové placebom kontrolované skúšanie u pacientov so schizofréniou (n = 222 pacientov, vek 13 až 17 rokov).

V oboch skúšaní boli vyradení pacienti, ktorí neodpovedali na kvetiapiín. Liečba kvetiapiénom sa začala dávkou 50 mg/deň, 2. deň sa dávka zvýšila na 100 mg/deň a potom bola dávka titrovaná na cieľovú dávku (mánie 400 - 600 mg/deň; schizofrenia 400 - 800 mg/deň) so zvyšovaním o 100 mg/deň a podávala sa denne v dvoch alebo troch rozdelených dávkach.

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

V klinickom skúšaní týkajúcom sa schizofrenie bol rozdiel priemernej zmeny od východiskovej hodnoty v celkovom skóre PANSS (aktívna liečba mínus placebo) - 8,16 pre kvetiapiín 400 mg/deň a - 9,29 pre kvetiapiín 800 mg/deň. Ani režim s nízkou dávkou (400 mg/deň), ani režim s vysokou dávkou kvetiapiínu nebol lepší ako placebo vzhľadom na podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď definovanú ako pokles o \geq 30 % oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre PANNS. Vyššie dávky mali za následok nižší podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu v číselnom vyjadrení tak v prípade mánie, ako aj schizofrenie.

V tretej krátkodobej placebom kontrolovanej klinickej štúdií s kvetiapiénom 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 kvetiapiénom opísaných vyššie bola frekvencia EPS v aktívnom ramene vs. placebo 12,9 % vs. 5,3 % v skúšaní so schizofréniou, 3,6 % vs. 1,1 % v skúšaní s bipolárnou mániou a 1,1 % vs. 0 % v skúšaní s bipolárnou depresiou. Frekvencia nárastu hmotnosti \geq 7 % v porovnaní s východiskovou hodnotou bola v aktívnom ramene vs. placebo 17 % vs. 2,5 % v skúšaní so schizofréniou a bipolárnou mániou a 13,7 % vs. 6,8 % v skúšaní s bipolárnou depresiou. Frekvencia príhod súvisiacich so samovraždou bola v aktívnom ramene vs. placebo 1,4 % vs. 1,3 % v skúšaní so schizofréniou, 1,0 % vs. 0 % v skúšaní s bipolárnou mániou a 1,1 % vs. 0 % v skúšaní s bipolárnou depresiou. Počas predĺženej poliečebnej sledovacej fázy štúdie s bipolárnou depresiou boli dve dodatočné udalosti súvisiace so samovraždou u dvoch pacientov; jeden z týchto pacientov bol na kvetiapiíne v čase udalosti.

Dlhodobá bezpečnosť

26-týždňová otvorená rozšírená fáza akútneho skúšaní (n = 380 pacientov) s kvetiapiénom dávkovaným flexibilne v rozmedzí 400 - 800 mg/deň poskytli ďalšie informácie týkajúce sa bezpečnosti. U detí a dospievajúcich bol hlásený vzostup krvného tlaku, zvýšená chuť do jedla,

extrapyramídové príznaky a zvýšenie sérových hladín prolaktínu bolo hlásené častejšie u detí a dospievajúcich ako u dospelých (pozri časti 4.4 a 4.8).

Čo sa týka nárastu hmotnosti, po korekcii na normálny rast v priebehu dlhšieho času, bol vzostup najmenej 0,5 smerodajnej odchýlky od východiskovej hodnoty "Body Mass Index" (BMI) pokladaný za klinicky významnú zmenu; 18,3 % pacientov liečených kvetiapiénom v čase najmenej 26 týždňov zodpovedalo tomuto kritériu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Kvetiapiín sa po perorálnom podaní dobre vstrebáva. Kvetiapiín s predĺženým uvoľňovaním dosahuje maximálne plazmatické koncentrácie kvetiapiínu a norkvetiapiínu približne 6 hodín po podaní (T_{max}). Maximálne rovnovážne molárne koncentrácie aktívneho metabolitu norkvetiapiínu predstavujú 35 % pozorovanej koncentrácie kvetiapiínu.

Farmakokinetika kvetiapiínu a norkvetiapiínu je lineárna a závislá od dávky pri dávkach až do 800 mg podávaných raz denne. Keď sa kvetiapiín s predĺženým uvoľňovaním podávaný raz denne porovnáva s rovnakou celkovou dennou dávkou lieku s okamžitým uvoľňovaním kvetiapiín 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 kvetiapiín s predĺženým uvoľňovaním porovnáva s kvetiapiínom s okamžitým uvoľňovaním, AUC metabolitu norkvetiapiínu je o 18 % nižšia.

V štúdií skúmajúcej účinky jedla na biologickú dostupnosť kvetiapiínu sa zistilo, že jedlo s vysokým obsahom tukov vyvoláva štatisticky významné zvýšenie C_{max} kvetiapiínu 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 kvetiapiínu. Odporúča sa, aby sa kvetiapiín s predĺženým uvoľňovaním užíval jedenkrát denne bez jedla.

Distribúcia

Väzba kvetiapiínu na plazmatické bielkoviny je 83%.

Biotransformácia

Kvetiapiín sa v pečeni intenzívne metabolizuje. Po podaní rádioaktívne značeného kvetiapiínu 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 kvetiapiínu sprostredkovanom cytochrómom P450, je CYP3A4. Norkvetiapiín sa tvorí a vylučuje najmä pomocou CYP3A4.

Kvetiapiín a niekoľko jeho metabolitov (vrátane norkvetiapiínu) 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 kvetiapiínu 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 kvetiapiín môže indukovať cytochróm P450. V špecifickej interakčnej skúške so psychotickými pacientmi sa však nezistilo žiadne zvýšenie aktivity cytochrómu P450 po podaní kvetiapiínu.

Eliminácia

Polčasy vylučovania kvetiapiínu a norkvetiapiínu 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 kvetiapiínu a aktívneho humánneho plazmatického metabolitu norkvetiapiínu 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 ťažkým poškodením 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 poškodením pečene (kompenzovaná alkoholická cirhóza) je stredný klírens kvetiapínu asi o 25 % nižší. Keďže sa kvetiapín značne metabolizuje v pečeni, očakávajú sa zvýšené plazmatické hladiny u pacientov s poškodením 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 dospelujúcich, 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 dospelujúcich (vo veku 13-17 rokov) v porovnaní s dospelými.

Pre kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním nie sú k dispozícii žiadne údaje u detí a dospelujúcich.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V niekoľkých *in vitro* a *in vivo* skúškach sa nedokázala genotoxicita.

Pri podávaní klinicky významných dávok laboratórnym zvieratám sa zistili nasledovné odchýlky, ktoré sa však v dlhodobých klinických skúškach nepotvrдили.

U potkanov sa pozorovalo ukladanie pigmentu do tkaniva štítnej žľazy; u opíc rodu *Cynomolgus* sa pozorovala hypertrofia tyreoidálnych folikulárnych buniek, zníženie plazmatických hladín T3, znížená koncentrácia hemoglobínu, červených a bielych krviniek. U psov sa pozoroval zákal šošovky a katarakta. (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 terapeutickojej dávke. Význam tohto zistenia pre človeka nie je známy.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

laktóza
kyselina metakrylová s etylakrylátom (1:1), kopolymér, typ A
mikrokryštalická maltóza
stearan horečnatý
mastenec

Filmotvorná vrstva:

kyselina metakrylová s etylakrylátom (1:1), kopolymér, typ A
trietylcietrát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kartónová škatuľa obsahujúca príslušný počet nepriesvitných bielych PVC/PCTFE-Alu blistrov a príbalovú informáciu.

Veľkosti balenia:

Questax XR 50 mg: 10, 30, 50, 60, 100 a 180 tabliet
Questax XR 150 mg: 10, 30, 50, 60, 100 a 180 tabliet
Questax XR 200 mg: 10, 30, 50, 60, 100 a 180 tabliet
Questax XR 300 mg: 10, 30, 50, 60, 100 a 180 tabliet
Questax XR 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.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.
náměstí Republiky 1078/1, 110 00 Praha 1 – Nové Město, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Questax XR 50 mg: 68/0191/19-S
Questax XR 150 mg: 68/0192/19-S

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2021/03744-Z1A

Questax XR 200 mg: 68/0193/19-S

Questax XR 300 mg: 68/0194/19-S

Questax XR 400 mg: 68/0195/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24.6.2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2022