

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Questax 25 mg
Questax 100 mg
Questax 200 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Questax 25 mg:

Každá filmom obalená tableta obsahuje kvetiapíniumfumarát zodpovedajúci 25 mg kvetiapínu.

Pomocné látky zo známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg monohydrátu laktózy a 0,077 – 0,1155 mg sodíka.

Questax 100 mg:

Každá filmom obalená tableta obsahuje kvetiapíniumfumarát zodpovedajúci 100 mg kvetiapínu.

Pomocné látky zo známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 4 mg monohydrátu laktózy a 0,308 – 0,462 mg sodíka.

Questax 200 mg:

Každá filmom obalená tableta obsahuje kvetiapíniumfumarát zodpovedajúci 200 mg kvetiapínu.

Pomocné látky zo známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 8 mg monohydrátu laktózy a 0,616 – 0,924 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Questax 25 mg:

Okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety broskyňovej farby o priemere 5 mm.

Questax 100 mg:

Žlté, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane o priemere 9 mm.*

Questax 200 mg:

Biele, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety o priemere 11 mm.

* Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba schizofrénie.

Liečba miernych až závažných foriem manických epizód. Nie je preukázané, že Questax zabraňuje rekurencii manických alebo depresívnych epizód (pozri časť 5.1).

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:

Na liečbu schizofrénie sa kvetiapín podáva dvakrát denne. Celková denná dávka počas prvých 4 dní liečby je 50 mg kvetiapínu (1.deň), 100 mg kvetiapínu (2.deň), 200 mg kvetiapínu (3.deň) a 300 mg kvetiapínu (4.deň).

Po 4 dňoch sa má vytitrovať účinná dávka, ktorá je zvyčajne v rozmedzí 300-450 mg kvetiapínu denne. V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti individuálneho pacienta sa má dávka upraviť v rozmedzí 150-750 mg kvetiapínu denne.

Liečba manických epizód spojených s bipolárnou poruchou:

Na liečbu manických epizód spojených s bipolárnou poruchou sa kvetiapín podáva dvakrát denne. Celková denná dávka počas prvých 4 dní liečby je 100 mg (1.deň), 200 mg (2.deň), 300 mg (3.deň) a 400 mg (4.deň). Ďalšia úprava dávkovania až do dosiahnutia dávky 800 mg kvetiapínu denne na 6.deň sa má vykonávať postupným zvyšovaním dennej dávky nie viac ako o 200 mg denne. V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti individuálneho pacienta sa má dávka upraviť v rozmedzí 200-800 mg kvetiapínu denne. Zvyčajná účinná dávka je v rozmedzí 400-800 mg denne.

Starší pacienti

Questax sa má tak ako ostatné antipsychotiká používať u starších pacientov s opatrnosťou, najmä počas iniciálnej fázy liečby. V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti individuálneho pacienta, môže byť nevyhnutné titrovať dávku pomalšie ako u mladších pacientov a môže byť potrebné zvoliť nižšiu terapeutickú dávku. U starších pacientov bola stredná hodnota plazmatického klírensu kvetiapínu o 30-50% nižšia ako u mladších pacientov.

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

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky pri poruche funkcie obličiek nie je potrebná.

Porucha funkcie pečene

Kvetiapín sa extenzívne metabolizuje v pečeni a preto sa má Questax opatrne používať u pacientov s poruchou funkcie pečene, najmä počas iniciálnej fázy liečby.

Pacienti s poruchou funkcie pečene majú začať liečbu dávkou 25 mg kvetiapínu denne. V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti individuálneho pacienta sa má dávka zvyšovať o 25-50 mg denne až do dosiahnutia účinnej dávky. Veľkosť dávky závisí od klinickej odpovede a znášanlivosti pacienta.

Pediatrická populácia

Questax sa neodporúča podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, nakoľko údaje o jeho používaní v tejto vekovej skupine sú nedostatočné. Dostupné informácie z klinických placebom kontrolovaných skúšaní s kvetiapínom sú uvádzané v častiach 4.4, 4.8 a 5.2.

Spôsob podávania

Tablety sa podávajú perorálne a zapíjajú sa dostatočným množstvom tekutiny. Podávanie nie je závislé na jedle.

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 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.

Pediatrická populácia

Questax 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 kvetiapínom 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 identifikoval sa jeden 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 kvetiapínom 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 a bipolárnou mániou liečených Kvetiapínom sa v súvislosti s kvetiapínom zistil zvýšený výskyt extrapyramídových symptómov (EPS) v porovnaní s pacientmi v rovnakom veku a s rovnakou diagnózou, ktorí dostávali placebo (pozri časť 4.8).

Samovražda/samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie

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

Okrem toho lekári majú zvážiť potenciálne riziko príznakov súvisiacich so samovraždou po náhlom ukončení liečby kvetiapínom 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 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.

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 krátkodobých placebom kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov s veľkými depresívnymi epizódami v rámci bipolárnej poruchy sa pozorovalo u dospelých pacientov (mladších ako 25 rokov), ktorí boli liečení kvetiapiénom, zvýšené riziko pokusov o samovraždu v porovnaní s tými, ktorí boli liečení placebom (3,0 % vs 0 % v uvedenom poradí).

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 skúšaniach, sa majú u pacienta na začiatku liečby vyšetriť metabolické parametre a akékoľvek zmeny týchto parametrov sa majú počas liečby pravidelne kontrolovať. Zhoršenie týchto parametrov sa má primerane liečiť (pozri tiež časť 4.8).

Extrapyramídové symptómy (EPS)

V placebom kontrolovaných klinických skúšaniach u dospelých pacientov s bipolárnou mániou a epizódami veľkej depresie nebola incidenciou extrapyramídových symptómov (EPS) rozdielna v porovnaní s placebom v rámci terapeutického dávkového intervalu (pozri časť 4.8 a 5.1).

Podávanie kvetiapiínu je spojené s rozvojom akatízie, ktorá je charakterizovaná subjektívne nepríjemným alebo sklúčujúcim 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 týmto príznakom 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 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 s bipolárnou depresiou a pacienti s veľkými depresívnymi epizódami v rámci veľkej depresívnej poruchy 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 začiatočnom štádiu liečby s titráciou dávky. Týmto sa môže zvyšovať výskyt náhodných zranení (pádov), najmä u starších pacientov. Pacient má byť upozornený na tieto okolnosti. Z tohto dôvodu sa má pacientom odporúčať zvýšená opatrnosť, kým si na možné účinky liečby zvyknú.

Kardiovaskulárne ochorenia

Zvýšená opatrnosť je potrebná pri podávaní kvetiapínu pacientom so známymi kardiovaskulárnymi a cerebrovaskulárnymi ochoreniami alebo s inými ochoreniami, s predispozíciou na vznik hypotenzie. Kvetiapín môže vyvolať ortostatickú hypotenziu predovšetkým pri úvodnom zvyšovaní dávok, preto ak dôjde k takémuto stavu, je potrebné zvážiť redukciiu dávok alebo pomalšiu titráciu dávok.

U pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením sa môže zvážiť pomalšia titrácia dávky.

Syndróm spánkového apnoe

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

Krčče

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

Malígny neuroleptický syndróm

Malígny 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.

Sérotonínový syndróm

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

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

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

Ťažká neutropénia a agranulocytóza

V klinických skúšaníach s kvetiapínom bol v menej častých prípadoch hlásený výskyt ťažkej neutropénie ($< 0,5 \times 10^9/l$). 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 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 kvetiapínom. 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 kvetiapínu, má stredne silnú až silnú afinitu k niekoľkým podtypom muskarínových receptorov. To prispieva k výskytu nežiaducich reakcií odrážajúcich anticholinergné účinky, keď sa kvetiapín používa v odporúčaných dávkach, keď sa používa súbežne s inými liekmi s anticholinergným účinkom a pri predávkovaní. Kvetiapín sa má používať opatrne u pacientov užívajúcich lieky s anticholinergnými (muskarínovými) účinkami. Kvetiapín sa má používať opatrne u pacientov so súčasnou diagnózou retencie moču alebo s retenciou moču v anamnéze, s klinicky významnou hypertrofiou prostaty, intestinálnou obštrukciou alebo so súvisiacimi ochoreniami, so zvýšeným vnútroočným tlakom alebo s glaukómom s úzkym uhlom (pozri časť 4.5, 4.8, 5.1 a 4.9).

Interakcie

Pozri tiež časť 4.5.

Pri súbežnom užívaní kvetiapínu so silnými induktormi pečenej enzýmov, akými sú karbamazepín alebo fenytoín sa značne znižuje plazmatická koncentrácia kvetiapínu, čo môže ovplyvniť účinnosť liečby kvetiapínom. Pacientom, ktorí užívajú induktory pečenej enzýmov, je možné nasadiť liečbu kvetiapínom iba v tom prípade, ak 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 kvetiapínom 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

Príležitostne sa zaznamenalo, že počas liečby kvetiapínom 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 kvetiapínu, 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

V klinických skúšaní s kvetiapínom sa pozorovalo zvýšenie hladín triglyceridov a cholesterolu a zníženie hladiny HDL (pozri časť 4.8). Zmena hladiny lipidov sa má liečiť na základe klinického stavu pacienta a zvážením lekára.

Predĺženie QT intervalu:

V klinických skúšaní a pri používaní v súlade s SPC nebolo užívanie kvetiapínu 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 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 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 skúšaníach a v priebehu postmarketingovej praxe bola hlásená kardiomyopatia a myokarditída (pozri časť 4.8). U pacientov s podozrením na kardiomyopatiu alebo myokarditídu sa má zvážiť ukončenie liečby kvetiapiénom.

Ukončenie liečby

Akútne symptómy z náhleho vysadenia lieku, akými sú insomnia, bolesť hlavy, nauzea, hnačka, vracanie, závraty a podráždenosť boli zaznamenané po náhlom vysadení antipsychotík vrátane 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

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

Pri liečbe niektorými atypickými antipsychotikami v randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických skúšaníach 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. Tieto údaje nedokazujú kauzálny vzťah medzi liečbou kvetiapiénom a úmrtím starších pacientov s demenciou.

Starší pacienti s Parkinsonovým ochorením/parkinsonizmom

V populačnej retrospektívnej štúdii 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 parkinsonovým ochorením vylúčení z analýzy. Pacientom s parkinsonovým ochorením je potrebné kvetiapiín podávať s opatrnosťou.

Dysfágia

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

Zápcha a intestinálna obštrukcia

Zápcha predstavuje rizikový faktor pre intestinálnu obštrukciu. Zápcha a intestinálna obštrukcia sa hlásili v súvislosti s kvetiapiénom (pozri časť 4.8). Tieto zahŕňali aj fatálne hlásenia u pacientov s vyšším rizikom intestinálnej obštrukcie, vrátane tých, ktorí užívali 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 kvetiapíne v kombinácii s divalproexom alebo lítiom na liečbu stredne ťažkých až ťažkých foriem manických epizód sú obmedzené; kombinovaná liečba však bola dobre tolerovaná (pozri 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 kvetiapínu pacientom, ktorí majú v anamnéze zneužívanie alkoholu alebo drog, je potrebná opatrnosť.

Laktóza

Questax 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 kvetiapínu na centrálny nervový systém, sa má Questax užívať s opatrnosťou v kombinácii s inými centrálnie pôsobiacimi liečivami a alkoholom.

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

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 klinickej skúške 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 skúšaní, zameranom na sledovanie farmakokinetík kvetiapínu, v ktorom sa podávali opakované dávky kvetiapínu pred a počas liečby karbamazepínom (známy induktor pečenevých enzýmov), súbežne podávaný karbamazepín signifikantne zvýšil klírens kvetiapínu. Toto zvýšenie klírensu znížilo systémovú expozíciu kvetiapínu (zistené pomocou AUC) priemerne na 13% hodnôt zistených u pacientov, ktorým sa podával kvetiapín sám; hoci u niektorých pacientov sa pozorovalo ešte väčšie zníženie. Dôsledkom tejto interakcie môžu byť nižšie plazmatické koncentrácie, čo môže ovplyvniť účinnosť liečby kvetiapínom.

Súbežné podávanie kvetiapínu s fenytoínom (ďalší induktor mikrozomálnych enzýmov) spôsobilo veľké zvýšenie klírensu kvetiapínu približne o 450%. Pacienti, ktorí sú liečení induktormi pečenevých enzýmov, sa majú liečiť kvetiapínom, len ak ošetrojúci lekár rozhodne, že možný prínos liečby kvetiapínom preváži riziko z prerušenia liečby induktormi pečenevých enzýmov. Je dôležité, aby akákoľvek zmena v liečbe induktormi pečenevých enzýmov bola postupná, ak je to nevyhnutné, induktor môže byť nahradený liečivom, neindukujúcim pečenevé enzýmy (napr. valproátom sodným) (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 klirens 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 so kvetiapínom oproti placebo súbežne podávaným so 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 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 opatnosť 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 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.

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 , hypothyreóza ²¹ | | neprimeraná sekrécia antidiuretického hormónu | |

| TOS | 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 oka</i> | | rozmazané videnie | | | | |
| <i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i> | | tachykardia ⁴ , palpitácie ²³ | predĺženie QT intervalu ^{1, 12, 18} , bradykardia ³² | | | kardiomyopatia, myokarditída |
| <i>Poruchy ciev</i> | | ortostatická hypotenzia ^{4, 16} | | venózna trombembólia ¹ | | mozgová mŕtvica |
| <i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i> | | dyspnoe ²³ | rinitída | | | |
| <i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i> | sucho v ústach | zápcha, dyspepsia, vracanie ²⁵ | dysfágia ⁷ | pankreatitída ¹ , intestinálna obštrukcia/ ileus | | |

| TOS | Veľmi časté | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé | Neznáme |
|---|---|---|---|---|--|---|
| <i>Poruchy pečene a žlčových 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, lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovým i príznakmi (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) ³⁴ , 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. 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 maligným 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 kvetiapínom a placebom.
- (19) posun od > 132 mmol/l do < 132 mmol/l aspoň v jednom prípade
- (20) V priebehu liečby kvetiapínom 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 % kvetiapínom 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 nežiaducej reakcie vo všetkých klinických štúdiách s kvetiapiénom.

(30) V klinických skúšaní sa zistilo u niektorých pacientov zhoršenie viac než jedného z metabolických faktorov: zmeny telesnej hmotnosti, hladiny glukózy v krvi a lipidov v krvi (pozri 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 kvetiapiénom.

33. Na základe jednej retrospektívnej non-randomizovanej epidemiologickej štúdie.

34. V súvislosti s liečbou kvetiapiénom sa hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reaction, SCAR), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxikkej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS).

Pediatrická populácia

Tie isté nežiaduce reakcie, ktoré sú opísané vyššie u dospelých, je potrebné zvažovať u detí a dospievajúcich. Nasledovná tabuľka súhrne 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 kvetiapiénom, 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 |
|--|--|---------------------------|
| <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 |

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 kritérií National Institutes of Health) alebo zvýšenie > 20 mmHg pre systolický alebo > 10 mmHg pre diastolický tlak kedykoľvek

v dvoch krátkodobých (3 až 6 týždňov) placebom 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, hlásené symptómy zodpovedajú zvýrazneným už známym farmakologickým účinkom, t.j. ospalosť a útlm, tachykardia, hypotenzia a anticholinergné účinky.

Predávkovanie môže viesť k predĺženiu QT intervalu, záchvatom kŕčov, status epilepticus, rabdomyolýze, respiračnej depresii, retencii moču, zmätenosti, delíriu a/alebo nepokoju, kóme a úmrtiu. U pacientov s preexistujúcim ťažkým kardiovaskulárnym ochorením je zvýšené riziko výskytu príznakov predávkovania (pozri časť 4.4 Ortostatická hypotenzia).

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

V prípade predávkovania kvetiapiénom 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.

Liečba predávkovania

Kvetiapiín 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 zväziť podanie aktívneho uhlia.

V prípade predávkovania kvetiapiénom 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 kvetiapiénom vyvolanej alfa blokády).

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 neurotransmitterových 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 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 elektrofyziológických 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

V troch placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov so schizofréniou, ktorým boli podávané rôzne dávky kvetiapínu sa nezistili rozdiely v incidencii extrapyramídových motorických vedľajších účinkov alebo v spotrebe súbežne podávaných anticholinergík medzi skupinou užívajúcou kvetiapín a skupinou užívajúcou placebo. V jednej placebom kontrolovanej štúdii, v ktorej sa podávali fixné denne dávky v rozpätí 75-750 mg kvetiapínu sa nezistili rozdiely vo frekvencii extrapyramídových motorických symptómov alebo v spotrebe súbežne podávaných anticholinergík medzi skupinou užívajúcou kvetiapín a skupinou užívajúcou placebo. Účinnosť dlhodobej liečby kvetiapínom na prevenciu relapsov sa v zaslepených klinických štúdiách nehodnotila. V otvorených štúdiách s pacientmi so schizofréniou sa ukázalo, že sa účinnosť kvetiapínu udržiavala pri pokračovaní v liečbe u pacientov, ktorí na ňu iniciálne reagovali, čo naznačuje, že dlhodobá liečba je účinná.

Bipolárna porucha

V štyroch placebom kontrolovaných štúdiách sa hodnotilo podávanie denných dávok až do 800 mg kvetiapínu na liečbu miernych až závažných foriem manických epizód. Vo dvoch z týchto štúdií bol kvetiapín podávaný ako monoterapia a vo dvoch v kombinácii s lítiom alebo divalproxiénom. Neboli

zistené rozdiely v incidencii EPS alebo nutnosti podávať súčasne anticholinergiká v skupine s kvetiapiénom a skupine s placebom.

V dvoch štúdiách sa ukázalo, že kvetiapín je v monoterapii účinnejší ako placebo v liečbe miernych až závažných foriem epizód, čo sa týka zlepšenia manických symptómov po 3 a 12 týždňoch liečby. Údaje o použití kvetiapiínu v kombinácii s valproátom sodným alebo lítiom po 3 a 6 týždňoch liečby miernych až závažných foriem manických epizód sú obmedzené, avšak kombinovaná liečba sa dobre tolerovala. Údaje preukázali aditívny účinok v treťom týždni liečby. Druhá štúdia nepreukázala aditívny účinok v šiestom týždni liečby.

Priemerná dávka kvetiapiínu u respondentov v poslednom týždni liečby bola približne 600 mg/deň. Denná dávka u približne 85% respondentov bola v rozmedzí 400-800 mg.

V 4 klinických skúšaní trvajúcich 8 týždňov u pacientov s miernymi až ťažkými depresívnymi epizódami v rámci bipolárnej poruchy I alebo bipolárnej poruchy II bol kvetiapín v dávke 300 mg a 600 mg signifikantne účinnejší v porovnaní so skupinou pacientov, ktorým bolo podané placebo rámci merateľných výsledkov: priemerné zlepšenie skóre MADRS pre odpoveď definovanú ako najmenej 50 % zlepšenie celkového skóre MADRS zo základnej hodnoty. Nezistil sa rozdiel v rozsahu účinku medzi pacientmi užívajúcimi 300 mg a kvetiapín v dávke 600 mg.

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

V dvoch klinických skúšaní 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 štúdií s lítiom súbežne podávaným s kvetiapiénom XR oproti placebo súbežne podávanému so kvetiapiénom XR u dospelých pacientov s akútnou mániou bol rozdiel v priemernom zlepšení YMRS medzi skupinou s pridaným lítiom a skupinou s pridaným placebom 2,8 bodu a rozdiel v percente pacientov odpovedajúcich na liečbu (definované ako 50 % zlepšenie YMRS z východiskovej hodnoty) 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, pri porovnaní pokračujúcej liečby kvetiapiénom s liečbou zmenenou na liečbu lítiom, výsledky dokazujú, že zmena na liečbu lítiom nesúvisí so zvýšením času do rekurencie náladových epizód.

Klinické štúdie preukázali, že kvetiapín je účinný pri schizofrénii a mánií pri podávaní 2x denne, hoci jeho polčas je približne 7 hodín. Tento výsledok potvrdila aj štúdia využívajúca pozitronovú emisnú tomografiu (PET), ktorá preukázala, že kvetiapín sa viaže na 5HT₂- a D₂-receptory až 12 hodín. Bezpečnosť a účinnosť dávok vyšších ako 800 mg sa nehodnotila.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V krátkodobých placebom kontrolovaných klinických skúšaniach týkajúcich sa schizofrénie a bipolárnej mánie bol združený výskyt extrapyramídových príznakov podobný ako u placebo (schizofrénia: 7,8 % pre kvetiapín a 8,0 % pre placebo; bipolárna mánia: 11,2 % pre kvetiapín a 11,4 % pre placebo). Vyšší výskyt extrapyramídových symptómov sa pozoroval u pacientov liečených kvetiapínom v porovnaní s tými, ktorí 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 trvajúcom 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 kontrolovannej štúdií, fixná dávka (50 mg /deň až 800 mg /deň) (v rozpätí od 3 do 8 týždňov), bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti u pacientov liečených kvetiapínom v rozmedzí od 0,8 kg na 50 mg dennej dávky až 1,4 kg na 600 mg dennej dávky (s nižším prírastkom na 800 mg dennej dávky), v porovnaní s 0,2 kg u pacientov užívajúcich placebo. Percento pacientov liečených kvetiapínom, ktorí získali $\geq 7\%$ 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 kvetiapínom XR oproti placebo súbežne podávanému so kvetiapínom XR u dospelých pacientov s akútnou mániou naznačila, že kombinácia kvetiapínu XR s lítiom vedie k častejším nežiaducim účinkom (63 % oproti 48 % v kombinácii kvetiapínu XR 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 kvetiapín XR s pridaným lítiom (12,7 %) v porovnaní so skupinou kvetiapín XR s pridaným placebom (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 placebom (4,7 %).

Dlhodobejšie štúdie prevencie relapsu mali otvorenú liečbu (od 2 do 36 týždňov), počas ktorej boli pacienti liečení kvetiapínom, nasledované randomizovaním ukončeného obdobia, počas ktorého boli pacienti randomizovaní do skupín kvetiapínu alebo placebo. U pacientov, ktorí boli randomizovaní do skupiny kvetiapínu, bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti počas otvorenej liečby 2,56 kg 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 skúšaniach kontrolovaných placebom u starších pacientov so psychózou súvisiacou s demenciou nebol výskyt cerebrovaskulárnych nežiaducich udalostí/100 pacientorokov u pacientov liečených kvetiapínom vyšší ako u pacientov dostávajúcich placebo.

Vo všetkých 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 kvetiapínom 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

kvetiapínom ako u pacientov dostávajúcich placebo Vo všetkých klinických skúšaníach (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 kvetiapínom.

Liečba kvetiapínom bola spojená so znížením hladín hormónov štítnej žľazy súvisiacich s dávkou. Incidencia posunu v TSH bola 3,2 % pre kvetiapín oproti 2,7 % pre placebo. Incidencia recipročných, potenciálne klinicky významných posunov oboch T_3 alebo T_4 a TSH v týchto štúdiách bola zriedkavá a pozorované zmeny hladín hormónov štítnej žľazy nesúviseli s klinickou symptomatickou hypotyreózou.

Redukcia celkového a voľného T_4 bola najväčšia počas prvých šiestich týždňov liečby kvetiapínom, v priebehu dlhodobej liečby nedošlo k jeho ďalšej redukcii. V približne 2/3 všetkých prípadov vysadenie liečby kvetiapínom súviselo so zmenou účinkov na celkový a voľný T_4 , bez ohľadu na dobu trvania liečby.

Katarakta / zákal šošovky

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

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 pacientov, vek 13 až 17 rokov).

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

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

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

V tretej krátkodobej placebom kontrolovannej klinickej štúdií so kvetiapínom XR 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 skúšaníach s kvetiapínom opísaných vyššie bola frekvencia EPS v aktívnom ramene vs. placebo 12,9 % vs. 5,3 % v skúšaní so schizofréniou, 3,6 % vs. 1,1 % v skúšaní s

bipolárnou mániou a 1,1 % vs. 0 % v skúšaní s bipolárnou depresiou. Frekvencia nárastu hmotnosti $\geq 7\%$ v porovnaní s východiskovou hodnotou bola v aktívnom ramene vs. placebo 17 % vs. 2,5 % v 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 kvetiapíne v čase udalosti.

Dlhodobá bezpečnosť

26-týždňová otvorená rozšírená fáza akútnych skúšaní (n = 380 pacientov) s kvetiapínom dávkovaným flexibilne v rozmedzí 400 - 800 mg/deň poskytli ďalšie informácie týkajúce sa bezpečnosti. 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 kvetiapínom v čase najmenej 26 týždňov zodpovedalo tomuto kritériu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Kvetiapín sa po perorálnom podaní dobre absorbuje a extenzívne metabolizuje. Biologická dostupnosť kvetiapínu nie je výrazne ovplyvnená jedlom podávanom v tom istom čase. Maximálne rovnovážne molárne koncentrácie aktívneho metabolitu nor-kvetiapínu predstavujú 35 % koncentrácie kvetiapínu

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

Distribúcia

Väzba kvetiapínu na plazmatické bielkoviny je 83%.

Biotransformácia

Kvetiapín sa metabolizuje značne v pečeni. Po podaní rádioaktívne označeného kvetiapínu je možné v moči alebo v stolici nájsť menej ako 5 % pôvodnej zlúčeniny v nezmenenej forme.

In vitro skúšky ukázali, že hlavným enzýmom, ktorý sa podieľa na metabolizme kvetiapínu sprostredkovanom cytochrómom P450, je CYP3A4. Nor-kvetiapín sa tvorí a vylučuje najmä pomocou CYP3A4.

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

Kvetiapín a niekoľko jeho metabolitov (vrátane nor-kvetiapínu) 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 výsledkov *in vitro* je nepravdepodobné, že by súbežné podávanie kvetiapínu a iných liečiv viedlo ku klinicky významnej liekovej inhibícii metabolizmu iných liečiv, ktoré sú tiež sprostredkované 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. Priemer molárnej dávkovej frakcie voľného kvetiapínu a aktívneho humánneho metabolitu nor-kvetiapínu 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.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U osôb s ťažkým poškodením 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.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U osôb s poškodenou funkciou 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 od 9 detí vo veku 10 -12 rokov a od 12 dospievajúcich, ktorí boli na udržiavacej liečbe 400 mg kvetiapínu dvakrát denne. V rovnovážnom stave boli dávkovo normalizované plazmatické koncentrácie materskej látky kvetiapínu u detí a dospievajúcich (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 jednotlivo o 62 % a 49 % u detí (vo veku 10 - 12 rokov) a o jednotlivo o 28 % a 14 % u dospievajúcich (vo veku 13 - 17 rokov) v porovnaní s dospelými.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

U potkanov sa pozorovalo 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 terapeutickej dávke. Význam tohto zistenia pre človeka nie je známy.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

hydrogenfosforečnan vápenatý bezvodý
monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ karboxymetylškrobu typu A
povidón
stearan horečnatý

Filmotvorná vrstva:

hypromelóza
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 400
žltý oxid železitý (E 172) (Questax 25, 100 mg)
červený oxid železitý (E 172) (Questax 25 mg)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVDC/Al blister

Veľkosti balenia:

Questax 25 mg:

30, 60, 90 tabliet (blistrové balenie)

Questax 100 mg:

30, 60, 90 tabliet (blistrové balenie)

Questax 200 mg

30, 60, 90 tabliet (blistrové balenie)

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. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

Questax 25 mg: 68/0406/07-S

Questax 100 mg: 68/0407/07-S

Questax 200 mg: 68/0408/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. októbra 2007

Dátum posledného predĺženia: 4. februára 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2024