

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Equilion 25 mg/ml perorálna suspenzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý 1 ml obsahuje 25 mg kvetiapínu (ako fumarát)

Pomocné látky so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 0,3 mg benzoátu sodného v každom ml.

Tento liek obsahuje 30 mg sorbitolu v každom ml.

Tento liek obsahuje 22,5 mg propylénglykolu v každom ml.

Tento liek obsahuje 1 mg metyl-parahydroxybenzoátu (E218) v každom ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálna suspenzia

Sivobiela suspenzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Equilion 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 kvetiapínom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pre každú indikáciu existujú rôzne dávkovacie schémy. Preto sa musí zabezpečiť, aby pacienti dostali jasné informácie o vhodnom dávkovaní pre ich stav. Môžu byť dostupné aj iné lieky obsahujúce kvetiapín. Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu, balenie a silu podľa veku, hmotnosti a dávky.

Ekvivalencia dávkovania pre striekačku:

Merané množstvo (ml)	Množstvo kvetiapínu (mg)
1 ml	25 mg
2 ml	50 mg
4 ml	100 mg

Celkový objem striekačky je 5 ml.

Ekvivalencia dávkovania pre odmerku:

Merané množstvo (ml)	Množstvo kvetiapínu (mg)
6 ml	150 mg
8 ml	200 mg
9 ml	225 mg
12 ml	300 mg
15 ml	375 mg
16 ml	400 mg
24 ml	600 mg

Celkový objem odmerky je 20 ml.

Dospelí pacienti

Na liečbu schizofrénie

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

Od 4. dňa sa má dávka titrovať na zvyčajnú účinnú dávku 300 až 450 mg/deň. V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti jednotlivého pacienta možno dávku upraviť v rozsahu 150 až 750 mg/deň.

Na liečbu stredne ťažkých až ťažkých manických epizód pri bipolárnej poruche

Na liečbu manických epizód spojených s bipolárnou poruchou sa má Equilion podávať dvakrát denne. Celková denná dávka počas prvých štyroch dní liečby je 100 mg (1. deň), 200 mg (2. deň), 300 mg (3. deň) a 400 mg (4. deň). Ďalšie úpravy dávkovania až do 800 mg/deň do 6. dňa by nemali byť väčšie ako 200 mg/deň.

Dávka sa môže upraviť v závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti jednotlivého pacienta v rozsahu 200 až 800 mg/deň. Zvyčajná účinná dávka je v rozmedzí 400 až 800 mg/deň.

Na liečbu veľkých depresívnych epizód pri bipolárnej poruche

Equilion sa má podávať raz denne pred spaním. Celková denná dávka počas prvých štyroch dní liečby je 50 mg (1. deň), 100 mg (2. deň), 200 mg (3. deň) a 300 mg (4. deň). Odporúčaná denná dávka je 300 mg. V klinických štúdiách sa nepozoroval žiadny ďalší prínos v skupine s dávkou 600 mg v porovnaní so skupinou s dávkou 300 mg (pozri časť 5.1). Jednotliví pacienti môžu mať prospech z dávky 600 mg. Dávky vyššie ako 300 mg majú začať lekári so skúsenosťami s liečbou bipolárnej poruchy. U jednotlivých pacientov v prípade obáv z tolerancie klinické štúdie ukázali, že by sa malo zvážiť zníženie dávky na minimum 200 mg.

Na prevenciu recidívy bipolárnej poruchy

Na prevenciu recidívy manických, zmiešaných alebo depresívnych epizód pri bipolárnej poruche majú pacienti, ktorí odpovedali pri akútnej liečbe bipolárnej poruchy na kvetiapín, pokračovať v liečbe rovnakou dávkou. Dávka sa môže upraviť v závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti jednotlivého pacienta v rozsahu 300 až 800 mg/deň podávaných dvakrát denne. Je dôležité, aby sa na udržiavaciu liečbu používala najnižšia účinná dávka.

Starší pacienti

Tak ako iné antipsychotiká, Equilion sa má u starších pacientov používať s opatnosťou, najmä počas počiatočného dávkovacieho obdobia. Rýchlosť titrácie dávky môže byť pomalšia a denná terapeutická dávka nižšia ako u mladších pacientov, v závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti jednotlivého pacienta. Priemerný plazmatický klírens kvetiapínu bol u starších pacientov v porovnaní s mladšími pacientmi znížený o 30 - 50 %.

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

Pediatrická populácia

Equilion sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov kvôli nedostatku údajov na podporu použitia v tejto vekovej skupine. Dostupné dôkazy z placebo kontrolovaných klinických štúdií sú uvedené v častiach 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania.

Porucha funkcie pečene

Kvetiapín sa vo veľkej miere metabolizuje v pečeni. Preto sa má Equilion používať s opatnosťou u pacientov so známou poruchou funkcie pečene, najmä počas počiatočného dávkovacieho obdobia. U pacientov so známou poruchou funkcie pečene sa má začať s dávkou 25 mg/deň. Dávkovanie sa má zvyšovať denne o 25 – 50 mg/deň až do dosiahnutia účinnej dávky, v závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti jednotlivého pacienta.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Equilion sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Pokyny na použitie striekačky a odmerky nájdete v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Keďže kvetiapín má niekoľko indikácií, jeho bezpečnostný profil sa má posudzovať individuálne s ohľadom na diagnózu jednotlivého pacienta a na dávku, ktorá sa mu podáva.

Pediatrická populácia

Kvetiapín sa neodporúča podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, vzhľadom na nedostatok údajov, ktoré by podporili použitie lieku v tejto vekovej skupine. V klinických skúškach s kvetiapiénom sa zistilo, že okrem známeho bezpečnostného profilu stanoveného u dospelých (pozri časť

4.8) sa niektoré nežiaduce účinky vyskytovali častejšie u detí a dospievajúcich ako u dospelých (zvýšená chuť do jedla, zvýšenie hladín prolaktínu v sére, vracanie, rinitída a synkopa) alebo môžu mať rozdielne dôsledky pre deti a dospievajúcich (extrapyramídové symptómy a podráždenosť) a tiež sa identifikoval jeden nežiaduci účinok, ktorý sa predtým nezaznamenal v klinických štúdiách u dospelých (zvýšenie krvného tlaku). U detí a dospievajúcich sa zaznamenali aj zmeny vo výsledkoch testov funkcie štítnej žľazy.

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

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

Samovražda/samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie

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

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

Iné psychické poruchy, na ktoré sa predpisuje kvetiapín, môžu tiež súvisieť so zvýšeným rizikom samovražedného správania. Okrem toho, takéto stavy môžu predstavovať komorbidity veľkých depresívnych epizód. Preto je potrebné k pacientom liečeným na iné psychické poruchy pristupovať s rovnakou ostražitosťou ako k pacientom liečeným na veľké depresívne epizódy.

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

Pacienti, predovšetkým tí s vysokým rizikom, majú byť počas liečby starostlivo sledovaní, najmä v začiatkových štádiách liečby a po zmene dávkovania. Pacienti (a osoby starajúce sa o pacientov) majú byť poučení o potrebe sledovania akéhokoľvek klinického zhoršenia, samovražedného správania alebo myšlienok na samovraždu alebo neobvyklých zmien správania a o tom, aby v prípade takýchto príznakov okamžite vyhľadali lekársku pomoc.

V krátko trvajúcich, placebom kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov s veľkými depresívnymi epizódami v rámci bipolárnej poruchy, sa pozorovalo u dospievajúcich pacientov (mladších ako 25 rokov), ktorí boli liečení kvetiapiénom, zvýšené riziko udalostí súvisiacich so samovraždou v porovnaní s tými, ktorí dostávali placebo (3,0 % vs 0 %, v uvedenom poradí). Retrospektívna populačná štúdia kvetiapiínu na liečbu pacientov s veľkou depresívnou poruchou preukázala zvýšené riziko sebapoškodzovania a samovráždy u pacientov vo veku 25 až 64 rokov bez sebapoškodzovania v anamnéze počas užívania kvetiapiínu s inými antidepresívami.

Metabolické riziko

Vzhľadom na pozorované riziko zhoršenia metabolického profilu, vrátane zmeny telesnej hmotnosti, koncentrácie glukózy v krvi (pozri hyperglykémia) a lipidov v krvi, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaníach, 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).

Extrapiramídové symptómy (EPS)

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

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

Tardívna dyskinéza

Ak sa prejavia prejavy a symptómy tardívnej dyskinézy, je potrebné zvážiť redukciiu dávky alebo ukončenie liečby kvetiapiénom. Symptómy tardívnej dyskinézy sa môžu zhoršiť alebo dokonca objaviť po ukončení liečby (pozri časť 4.8).

Somnolencia a závraty

Liečba 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 začiatok účinku prejavil počas prvých 3 dní liečby a bol prevažne miernej až stredne silnej intenzity. Pacienti s výskytom somnolencie ťažkej intenzity môžu častejšie vyžadovať kontakt minimálne počas 2 týždňov od začiatku somnolencie alebo pokiaľ sa symptómy nezlepšia a môže byť potrebné zvážiť ukončenie liečby.

Ortostatická hypotenzia

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

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

Syndróm spánkového apnoe

U pacientov užívajúcich kvetiapiín sa zaznamenal syndróm spánkového apnoe. U pacientov súběžne 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 kvetiapiín používať opatrne.

Záchvaty svalových kŕčov

V kontrolovaných klinických skúšaniach nebol zistený rozdiel vo výskyte záchvatov svalových kŕčov medzi pacientmi liečenými kvetiapiénom a tými, ktorým sa podávalo placebo. O výskyte záchvatov u pacientov so záchvatovou poruchou v anamnéze nie sú k dispozícii žiadne údaje. Rovnako ako pri iných antipsychotikách sa odporúča venovať zvýšenú pozornosť pri liečbe pacientov so záchvatmi svalových kŕčov v anamnéze (pozri časť 4.8).

Malígny neuroleptický syndróm

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

Sérotonínový syndróm

Súbežné podávanie Equilionu a iných sérotonínergických látok, ako sú inhibítory MAO, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors, SNRI) alebo tricyklické antidepresíva, môže viesť k sérotonínovému syndrómu, potenciálne život ohrozujúcemu stavu (pozri časť 4.5).

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

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

Ťažká neutropénia a agranulocytóza

V klinických skúšaniach s kvetiapiénom bol hlásený výskyt ťažkej neutropénie (počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$). Väčšina prípadov ťažkej neutropénie sa vyskytla počas niekoľkých mesiacov od začiatku liečby kvetiapiénom. Súvislosť s dávkou lieku nebola potvrdená. Po uvedení lieku na trh boli niektoré prípady fatálne. Možnými rizikovými faktormi pre vznik neutropénie sú: už existujúci nízky počet bielych krviniek (white blood cell, WBC) a neutropénia vyvolaná liekmi v anamnéze. Niektoré prípady sa však vyskytli u pacientov bez už existujúcich rizikových faktorov. Liečba kvetiapiénom sa má prerušiť u pacientov s počtom neutrofilov $< 1,0 \times 10^9/l$. U týchto pacientov je potrebné sledovať prejavy 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 kvetiapiénom. U týchto pacientov je potrebné rýchlo vyšetriť počet WBC a absolútny počet neutrofilov (absolute neutrophil count, ANC), a to najmä v prípade chýbajúcich predisponujúcich faktorov.

Anticholinergické (muskarínové) účinky

Norkvetiapín, aktívny metabolit kvetiapiínu, má stredne silnú až silnú afinitu k niekoľkým podtypom muskarínových receptorov. To prispieva k výskytu nežiaducich reakcií odrážajúcich anticholinergické

účinky, keď sa kvetiapín používa v odporúčaných dávkach, keď sa používa súbežne s inými liekmi s anticholínergickým účinkom a pri predávkovaní. Kvetiapín sa má používať opatrne u pacientov užívajúcich lieky s anticholínergickými (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 časť 4.5.

Pri súbežnom užívaní kvetiapínu so silnými induktormi pečenej enzýmov, akými sú karbamazepín alebo fenytoín, sa značne znižuje plazmatická koncentrácia kvetiapínu, čo môže ovplyvniť účinnosť terapie kvetiapienom. Pacientom, ktorí užívajú induktory pečenej enzýmov, je možné nasadiť liečbu kvetiapienom 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, a v prípade potreby zameniť induktor za liek neindukujúci pečenej enzýmy (napr. valproát sodný).

Telesná hmotnosť

U pacientov, ktorí sa liečili kvetiapienom, 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

Počas liečby kvetiapienom sa zriedkavo hlásila hyperglykémia a/alebo rozvoj alebo exacerbácia diabetu ojedinele s ketoacidózou alebo kómou, vrátane prípadov končiacich fatálne (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch sa zaznamenal predchádzajúci nárast telesnej hmotnosti, ktorý môže byť predisponujúcim faktorom. Vhodné klinické sledovanie sa odporúča v súlade s využitím odporúčaní týkajúcich sa antipsychotík. Je potrebné, aby pacienti užívajúci antipsychotiká, vrátane 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 skúšaniach s kvetiapienom sa pozorovalo zvýšenie koncentrácie triglyceridov, LDL a celkového cholesterolu a zníženie koncentrácie HDL cholesterolu (pozri časť 4.8). Zmena koncentrácie lipidov sa má liečiť na základe klinického stavu pacienta.

Predĺženie QT intervalu

V klinických skúšaniach a použitím v súlade s SPC nebolo užívanie kvetiapínu spojené s trvalým predĺžením absolútneho QT intervalu. Počas sledovania po uvedení na trh sa predĺženie QT intervalu pozorovalo pri terapeutických dávkach kvetiapínu (pozri časť 4.8) a pri predávkovaní (pozri časť 4.9). Podobne ako pri iných antipsychotikách, aj pri užívaní kvetiapínu je potrebná zvýšená opatrnosť pri jeho podávaní pacientom s kardiovaskulárnym ochorením alebo predĺženým QT intervalom v rodinnej anamnéze. Zvýšená opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní s liekmi, ktoré môžu predĺžiť QT interval alebo pri súbežnom podávaní s neuroleptikami, predovšetkým u starších pacientov, pacientov s vrodeným predĺžením QT intervalu, s kongestívnym srdcovým zlyhávaním, hypertrofiou srdca, hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou (pozri časť 4.5).

Kardiomyopatia a myokarditída

V klinických skúšaníach a počas sledovania po uvedení na trh bola hlásená kardiomyopatia a myokarditída (pozri časť 4.8). U pacientov s podozrením na kardiomyopatiu alebo myokarditídu sa má zvážiť ukončenie liečby kvetiapiénom.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

Pri liečbe kvetiapiénom sa veľmi zriedkavo hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reaction, SCAR) zahŕňajúce Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN), akútnu generalizovanú exantematóznú pustulózu (AGEP), multiformný erytém (erythema multiforme, EM) a liekovú reakciu s eozinofiliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne. SCAR sa zvyčajne prejavujú ako jeden alebo viaceré z nasledujúcich príznakov: rozsiahla kožná vyrážka, ktorá môže byť svrbivá alebo sa môže spájať s tvorbou pustúl, exfoliatívna dermatitída, horúčka, lymfadenopatia a potenciálna eozinofília alebo neutrofilia. Väčšina týchto reakcií sa objavila v priebehu 4 týždňov od začiatku liečby kvetiapiénom, niektoré reakcie DRESS sa objavili v priebehu 6 týždňov od začiatku liečby kvetiapiénom. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto závažné kožné reakcie, liečba kvetiapiénom sa má okamžite ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Ukončenie liečby

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

Starší pacienti so psychózou spojenou 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 skúšaníach populácie s demenciou sa vyskytlo približne trojnásobne zvýšené riziko cerebrovaskulárnych nežiaducich udalostí. Mechanizmus vzniku tohto zvýšenia rizika nie je známy. Zvýšené riziko sa nedá vylúčiť ani pre iné antipsychotiká alebo iné populácie pacientov. Pri podávaní 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

Retrospektívna populačná štúdia kvetiapiínu na liečbu pacientov s MDD preukázala zvýšené riziko úmrtia počas užívania kvetiapiínu u pacientov vo veku > 65 rokov. Táto asociácia nebola prítomná po odstránení pacientov s PCH z analýzy. Pri predpisovaní kvetiapiínu starším pacientom s PCH je potrebná opatrnosť.

Dysfágia

Dysfágia (pozri časť 4.8) sa hlásila v súvislosti 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, majú byť všetky možné rizikové faktory VTE identifikované pred a počas liečby kvetiapiénom a majú sa prijať preventívne opatrenia.

Pankreatitída

V klinických skúšaní a v priebehu sledovania po uvedení na trh bola hlásená pankreatitída. V rámci hlásení po uvedení na trh sa síce vo všetkých prípadoch nevyskytli rizikové faktory, ale veľa pacientov malo faktory, o ktorých je známe, že sú spojené s pankreatitídou, ako je zvýšenie triglyceridov (pozri časť 4.4), žľčové kamene a konzumácia alkoholu.

Dodatočná informácia

Údaje o kvetiapiéne 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 zneužívanie

Zaznamenali sa prípady nesprávneho použitia a zneužívania. Pri predpisovaní kvetiapiínu pacientom, ktorí majú v anamnéze závislosť na alkohole alebo drogách, je potrebná opatrnosť.

Varovania týkajúce sa pomocných látok

Tento liek obsahuje:

Benzoát sodný: Tento liek obsahuje 0,3 mg benzoátu sodného v každom ml.

Sorbitol (E420): Tento liek obsahuje 30 mg sorbitolu v každom ml.

Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave.

Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne.

Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI, hereditary fructose intolerance) nesmú užiť/nesmie im byť podaný tento liek.

Propylénglykol (E1520): Tento liek obsahuje 22,5 mg propylénglykolu v každom ml.

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

Metyl-parahydroxybenzoát (E218): Môže spôsobiť alergické reakcie (môžu byť oneskorené).

4.5 Liekové a iné interakcie

Vzhľadom na primárne účinky kvetiapínu na centrálny nervový systém je potrebná zvýšená opatrnosť pri užívaní kvetiapínu v kombinácii s inými centrálnie pôsobiacimi liekmi alebo s alkoholom.

Kvetiapín sa má používať s opatrnosťou v kombinácii so sérotonínergickými liekmi, ako sú inhibítory MAO, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors, SNRI) alebo tricyklické antidepresíva, pretože sa zvyšuje riziko sérotonínového syndrómu, potenciálne život ohrozujúceho stavu (pozri časť 4.4).

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

V klinických skúšaní zameraných na sledovanie farmakokinetiky kvetiapínu, v ktorých sa podávali opakované dávky kvetiapínu pred a počas liečby karbamazepínom (známy induktor pečenevých enzýmov), súbežne podaný karbamazepín výrazne zvýšil klírens kvetiapínu. Toto zvýšenie klírensu 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 klírensu kvetiapínu, približne o 450 %. U pacientov, ktorí užívajú induktory pečenevých enzýmov, sa má začať liečba kvetiapínom iba v tom prípade, ak na základe rozhodnutia lekára prínos liečby kvetiapínom prevýši možné riziko z vysadenia induktora pečenevých enzýmov. Je dôležité, aby akákoľvek zmena v liečbe induktorom bola postupná, a ak je to potrebné, zameniť induktor za liek neindukujúci pečenevé enzýmy (napr. valproát sodný) (pozri tiež časť 4.4).

Farmakokinetika kvetiapínu nie je významne ovplyvnená pri súbežnom podávaní antidepresív - imipramínu (známy inhibítor CYP2D6) alebo fluoxetínu (známy inhibítor CYP3A4 a CYP2D6).

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

Farmakokinetika kvetiapínu nie je ovplyvnená súbežným podávaním cimetidínu.

Farmakokinetika lítia nie je ovplyvnená súbežným podávaním kvetiapínu.

V 6-týždňovej randomizovanej štúdií lítia a kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním oproti placebo a kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním u dospelých pacientov s akútnou mániou sa pozoroval vyšší výskyt

extrapyramídových príhod (najmä tremor), ospalosť a prírastok hmotnosti prídavnej skupine s lítiom v porovnaní so skupinou s prídavným 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.

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Prvý trimester

Malé množstvo publikovaných údajov o gravidných ženách vystavených účinku lieku (t.j. v rozmedzí 300-1 000 ukončených gravidít), vrátane jednotlivých hlásení a niektorých observačných štúdií, nenaznačuje zvýšené riziko malformácií v dôsledku liečby. Avšak, na základe všetkých dostupných údajov, nie je možné vyvodiť 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, 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 vylučovanie kvetiapínu pri podávaní v terapeutických dávkach je nekonzistentné. Vzhľadom na nedostatok spoľahlivých údajov sa má rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu Equilionom urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu .

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na to, že kvetiapín pôsobí primárne na centrálny nervový systém, môže ovplyvňovať činnosti vyžadujúce bdelosť. Preto sa neodporúča viesť vozidlá a obsluhovať stroje, kým nie je známa reakcia pacienta na liek.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek pri terapii kvetiapínom ($\geq 10\%$) sú ospalosť, závrat, bolesť hlavy, sucho 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 na liek spojených s užívaním kvetiapínu je uvedený v tabuľke (tabuľka 1) vo formáte odporúčanom „Council for International Organizations of Medical Sciences” (CIOMS III Working Group; 1995).

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie na liek spojené s liečbou kvetiapínom

Frekvencie nežiaducich účinkov sú zoradené nasledovne: veľmi časté ($> 1/10$), časté ($> 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($> 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($> 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

TOS	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	pokles hemoglobínu ²²	leukopénia ^{1, 28} , zníženie počtu neutrofilov, zvýšenie eozinofilov ²⁷	neutropénia ¹ , trombocytopenia, anémia, zníženie počtu trombocytov ¹³	Agranulocytóza ²⁶		
Poruchy imunitného systému			hypersenzitivita (vrátane kožných alergických reakcií)		anafylaktická reakcia ⁵	
Poruchy endokrinného systému		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 sekrécia antidiuretického hormónu	
Poruchy metabolizmu a výživy	zvýšenie hladiny sérových triglyceridov ^{10, 30}	zvýšená chuť do jedla, zvýšenie glukózy v krvi až do	hyponatriémia ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1, 5} ,	metabolický syndróm ²⁹		

	zvýšenie celkového cholesterolu (hlavne LDL-cholesterolu) ^{11, 30} zníženie hladiny HDL cholesterolu ^{17, 30} zvyšovanie hmotnosti ^{8,30}	hyperglykemických hodnôt ^{6, 30}	zhoršenie existujúceho diabetu			
Psychické poruchy		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		
Poruchy nervového systému	závrat ^{4, 16} , somnolencia ^{2, 16} , bolesť hlavy, extrapyramídové príznaky ^{1, 21}	dizartria	záchvat kŕčov ¹ , syndróm nepokojných nôh, tardívna dyskinéza ^{1,5} , synkopa ^{4,16} , stav zmätenosti			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia ⁴ , palpitácie ²³	predĺženie QT intervalu ^{1,12,18} , bradykardia ³²			kardiomyopatia, myokarditída
Poruchy oka		rozmazané videnie				
Poruchy ciev		ortostatická hypotenzia ^{4,16}		venózna trombembólia ¹		cievna mozgová príhoda ³³
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe ²³	rinitída			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	sucho v ústach	zápcha, dyspepsia, vracanie ²⁵	dysfágia ⁷	pankreatitída ¹ , intestinálna obštrukcia/ileus		
Poruchy pečene a		zvýšenie hladín sérovej alanínaminotransferázy	zvýšenie hladín sérovej aspartátaminotransferázy	žltáčka ⁵ , hepatitída		

žlčových ciest		transferázy (ALT) ³ , zvýšenie hladín gama – GT ³	transferázy (AST) ³			
Poruchy kože a podkožného tkaniva					angioedém ⁵ , Stevensov-Johnsonov syndróm ⁵	toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém, akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP), lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovým i príznakmi (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRSS), kožná vaskulitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva					rabdomyolýza	
Poruchy obličiek a močových ciest			retencia moču			
Stavy v gravidite, v šestonedelí a v perinatálnom období						novorodecký syndróm z vysadenia ³¹
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			sexuálna dysfunkcia	priapizmus, galaktorea, opuch prsníkov, menštruačné poruchy		
Celkové poruchy a reakcie v	symptómy súvisiace s vysadením lieku ^{1,9}	ľahká asténia, periférny edém,		malígnu neuroleptický		

mieste podania		podráždenosť, pyrexia		syndróm ¹ , hypotermia		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi ¹⁴		

1. Pozri časť 4.4.
2. Počas prvých dvoch týždňov liečby sa môže vyskytnúť ospalosť, ktorá zvyčajne pokračovaním liečby kvetiapiénom ustúpi.
3. U niektorých pacientov užívajúcich kvetiapín dochádzalo k asymptomatickému zvýšeniu (posun od normálu k >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 $\alpha 1$ -adrenergických receptorov, spôsobiť ortostatickú hypotenziu so závratom, tachykardiou a u niektorých pacientov so synkopou, najmä pri úvodnej titracii dávky (pozri časť 4.4).
5. Výpočet frekvencie týchto nežiadúcich účinkov bol prevzatý len z údajov po uvedení na trh.
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 u dospelých.
9. V krátkodobých, placebom kontrolovaných, monoterapeutických klinických skúšaniach zameraných na zhodnotenie symptómov súvisiacich s vysadením lieku sa najčastejšie vyskytovali tieto symptómy: nespavosť, nauzea, bolesť hlavy, hnačka, vracanie, závraty a podráždenosť. Tieto príznaky zvyčajne ustúpili do 1 týždňa po vysadení lieku.
10. Triglyceridy ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (pacienti ≥ 18 rokov) alebo ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (pacienti < 18 rokov) zaznamenané minimálne raz.
11. Cholesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (pacienti ≥ 18 rokov) alebo ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (pacienti < 18 rokov), zaznamenaný minimálne raz. Zvýšenie hladiny LDL cholesterolu o ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) bolo veľmi časté. Priemerná zmena u pacientov, u ktorých sa takéto zvýšenie zistilo, predstavovala 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
12. Pozri text nižšie.
13. Trombocyty $\leq 100 \times 10^9/l$ zaznamenané minimálne raz.
14. Založené na hlásení nežiaducich účinkov z klinických skúšaní zvýšenia kreatínfosfokinázy v krvi nesúvisiacej s neuroleptickým malígnym syndrómom.
15. Hladiny prolaktínu (pacienti > 18 rokov): > 20 μ g/l (> 869,56 pmol/l) u mužov; > 30 μ g/l (> 1304,34 pmol/l) u žien kedykoľvek.
16. Môže spôsobiť pád.
17. HDL cholesterol: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) u mužov; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) u žien kedykoľvek.
18. Výskyt u pacientov, ktorí majú QTc posun od < 450 msec až ≥ 450 msec s ≥ 30 msec zvýšením. V placebom kontrolovaných klinických štúdiách s kvetiapiénom boli priemerná zmena a výskyt u pacientov, ktorí majú klinicky signifikantný posun hladiny podobné pri kvetiapíne a placebe.
19. Posun od > 132 mmol/l do < 132 mmol/l aspoň v jednom prípade.
20. V priebehu liečby kvetiapiénom alebo skoro po vysadení liečby boli hlásené prípady samovražedných myšlienok a samovražedného správania (pozri časť 4.4 a 5.1).
21. Pozri časť 5.1
22. Znížený hemoglobín ≤ 130 g/l ($\leq 8,07$ mmol/l) u mužov, ≤ 120 g/l ($\leq 7,45$ mmol/l) u žien v aspoň jednom prípade sa vyskytol u 11 % kvetiapiénom liečených pacientov vo všetkých štúdiách, vrátane rozšírených nezaslepených štúdií. U týchto pacientov bolo vždy priemerné maximálne zníženie hemoglobínu o 15,0 g/l.

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. Posuny v celkových T4, voľných T4, celkových T3 a voľných T3, sú definované ako $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) a posun v TSH je $> 5 \text{ mIU/l}$ kedykoľvek.
25. Na základe zvýšenej miery vracania u starších pacientov (≥ 65 rokov).
26. Na základe posunu v počte neutrofilov z východiskovej hodnoty $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ na $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ kedykoľvek počas liečby a na základe pacientov s ťažkou neutropéniou ($< 0,5 \times 10^9/\text{l}$) a infekciou počas všetkých klinických štúdií s kvetiapiénom (pozri časť 4.4).
27. Založené na posune z normálnej východiskovej k potenciálne klinicky významnej hodnote kedykoľvek vo všetkých skúškach. Posun v počte eozinofilov je definovaný ako $\geq 1 \times 10^9$ buniek/l kedykoľvek.
28. Založené na posune z normálnej východiskovej k potenciálne klinicky významnej hodnote kedykoľvek vo všetkých skúškach. Posun v počte bielych krviniek (white blood cells, WBC) je definovaný ako $\leq 3 \times 10^9$ buniek/l kedykoľvek.
29. Založené na hláseniach metabolického syndrómu ako nežiaduceho účinku vo všetkých klinických štúdiách s kvetiapiénom.
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 kvetiapiénom.
33. Na základe jednej retrospektívnej nerandomizovanej epidemiologickej štúdie.

Pri užívaní neuroleptík boli zaznamenané prípady predĺženia QT intervalu, komorovej arytmie, náhleho nevysvetliteľného úmrtia, zastavenia činnosti srdca a „torsades de pointes“ a považované za účinok tejto skupiny liekov.

V súvislosti s liečbou kvetiapiénom sa hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reaction, SCAR), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxické 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 na liek, ktoré sú opísané vyššie u dospelých, je potrebné zvažovať u detí a dospievajúcich. Nasledovná tabuľka súhrnne uvádza nežiaduce reakcie na liek, ktorých výskyt je u detí a dospievajúcich (vo veku 10-17 rokov) častejší v porovnaní s dospelými pacientmi alebo nežiaduce reakcie na liek, ktoré sa u dospelých nezistili.

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

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

TOS	Veľmi časté	Časté
<i>Poruchy endokrinného systému</i>	zvýšenie hladiny prolaktínu ¹	

<i>Poruchy metabolismu 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 vo veku < 18 rokov): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) mužské pohlavie; > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) ženské pohlavie kedykoľvek. U menej ako 1 % pacientov bolo zvýšenie hladiny prolaktínu > 100 µg/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 dospelých.
3. Poznámka: častosť výskytu je rovnaká ako u dospelých, ale mohla by u detí a dospievajúcich súvisieť s odlišnými klinickými dôsledkami ako u dospelých.
4. Pozri časť 5.1.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Vo všeobecnosti boli hlásené tie prejavy a symptómy, ktoré vyplývajú zo zdôrazneného známeho farmakologického účinku liečiva, ku ktorým patria ospalosť a útlm, tachykardia, hypotenzia a anticholinergické 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 už existujúcim ťažkým kardiovaskulárnym ochorením je zvýšené riziko výskytu príznakov predávkovania (pozri časť 4.4 Ortostatická hypotenzia).

Liečba predávkovania

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

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

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

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

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

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 ľudský plazmatický metabolit, norkvetiapín reagujú s celým radom neurotransmiterových receptorov. Kvetiapín a norkvetiapín majú afinitu k sérotonínovým (5HT₂) a k dopamínovým D₁ a D₂ receptorom v mozgu. Je to práve táto kombinácia receptorového antagonizmu s vyššou selektivitou pre 5HT₂ v porovnaní s D₂-receptormi, o ktorej sa predpokladá, že prispieva ku klinickým antipsychotickým vlastnostiam kvetiapínu a nízkej náchylnosti k extrapyramídovým vedľajším účinkom (extrapyramidal side effect, EPS) v porovnaní s typickými antipsychotikami. Kvetiapín a norkvetiapín nemajú žiadnu zjavnú afinitu k benzodiazepínovým receptorom, majú však vysokú afinitu k histamínovým a adrenergickým α ₁-receptorom a strednú afinitu k adrenergickým 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 môže vysvetliť anticholinergické (muskarínové) účinky. Inhibícia NET a parciálne agonistické pôsobenie norkvetiapínu na 5HT_{1A} miestach môže prispievať k terapeutickému účinku kvetiapínu ako antidepresíva.

Farmakodynamické účinky

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

V predklinických testoch určených na predikciu EPS sa kvetiapín nepodobal 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 dopamínové neuróny. Pri akútnom a chronickom podávaní kvetiapínu opiciam rodu Cebus, po predchádzajúcej senzibilizácii haloperidolom alebo bez neho, vykazuje kvetiapín minimálnu tendenciu k vyvolaniu dystonických reakcií (pozri časť 4.8).

Klinická účinnosť

Schizofrénia

V troch placebom kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov so schizofréniou s použitím rôznych dávok kvetiapínu sa nezistili žiadne rozdiely medzi skupinami liečenými kvetiapínom a placebom vo výskyte EPS alebo súbežného užívania anticholinergík. Placebom kontrolovaná štúdia hodnotiaca fixné

dávky kvetiapínu v rozmedzí 75 až 750 mg/deň nepreukázala žiadne zvýšenie EPS alebo súbežné užívanie anticholinergík. Dlhodobá účinnosť kvetiapínu IR (immediate release, okamžité uvoľnenie) v prevencii schizofrenických relapsov nebola overená v zaslepených klinických štúdiách. V otvorených štúdiách u pacientov so schizofréniou bol kvetiapín účinný pri udržiavaní klinického zlepšenia počas pokračujúcej liečby u pacientov, u ktorých sa prejavila počiatočná odpoveď na liečbu, čo naznačuje určitú dlhodobú účinnosť.

Bipolárna porucha

V štyroch placebom kontrolovaných klinických štúdiách, ktoré hodnotili dávky kvetiapínu až do 800 mg/deň na liečbu stredne ťažkých až ťažkých manických epizód, dvoch v monoterapii a dvoch ako kombinovaná liečba s lítiom alebo divalproexom, neboli žiadne rozdiely medzi kvetiapínom a placebom liečebných skupín pri výskyte EPS alebo pri súčasnom užívaní anticholinergík.

Pri liečbe stredne ťažkých až ťažkých manických epizód kvetiapín preukázal vyššiu účinnosť ako placebo v redukcii manických symptómov po 3 a 12 týždňoch v dvoch monoterapeutických štúdiách. Neexistujú žiadne údaje z dlhodobých štúdií, ktoré by preukázali účinnosť kvetiapínu v prevencii následných manických alebo depresívnych epizód. Údaje o kvetiapíne v kombinácii s divalproexom alebo lítiom pri akútnych stredne ťažkých až ťažkých manických epizódach po 3 a 6 týždňoch sú obmedzené; kombinovaná liečba však bola dobre tolerovaná. Údaje ukázali aditívny účinok v 3. týždni. Druhá štúdia nepreukázala aditívny účinok v 6. týždni.

Priemerná stredná dávka kvetiapínu za posledný týždeň u pacientov s odpoveďou na liečbu bola približne 600 mg/deň a približne 85 % pacientov s odpoveďou bolo v rozmedzí dávok 400 až 800 mg/deň.

V 4 klinických štúdiách s trvaním 8 týždňov u pacientov so stredne ťažkými až ťažkými depresívnymi epizódami pri bipolárnej poruche I alebo bipolárnej poruche II bol kvetiapín IR v dávke 300 mg a 600 mg signifikantne lepší ako u pacientov liečených placebom z hľadiska relevantných výsledkov: priemerné zlepšenie MADRS a pre odpoveď definovanú ako aspoň 50 % zlepšenie celkového skóre MADRS oproti východiskovej hodnote. Medzi pacientmi, ktorí dostávali 300 mg kvetiapínu IR, a pacientmi, ktorí dostávali dávku 600 mg, nebol žiadny rozdiel v rozsahu účinku.

V kontinuálnej fáze týchto 2 skúšaní sa zistilo, že dlhodobá liečba pacientov odpovedajúcich na kvetiapín IR 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 skúšaní zameraných na prevenciu recidívy sa porovnávala účinnosť kvetiapínu v kombinácii so stabilizátormi nálady u pacientov s manickými, depresívnymi alebo zmiešanými epizódami. Kombinácia s kvetiapínom preukázala lepšiu účinnosť ako monoterapia stabilizátormi nálady, čo sa týka predĺženia času po recidívu ktorejkoľvek z porúch nálady (manickej, zmiešanej alebo depresívnej). Kvetiapín sa podával 2-krát denne v celkovej dávke 400 mg až 800 mg denne v kombinácii s lítiom alebo valproátom.

V šesťtýždňovej randomizovanej štúdii s lítiom súbežne podávaným s kvetiapínom XR (tableta s predĺženým uvoľňovaním) oproti placebo súbežne podávanému s kvetiapínom 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 (až 2 roky liečby) zamerané na hodnotenie prevencie rekurencie u pacientov s manickými, depresívnymi alebo zmiešanými epizódami preukázalo lepši účinok kvetiapínu v porovnaní s placebom, čo sa týka predĺženia času do rekurencie ktorejkoľvek z náladových epizód (manickej, zmiešanej alebo depresívnej) u pacientov s bipolárnou poruchou typu I. Počet pacientov s

náladovými epizódami bol 91 (22,5 %) v skupine s kvetiapiénom, 208 (51,5 %) v placebovej skupine a 95 (26,1 %) v skupine liečenej lítiom. U pacientov, ktorí odpovedali na kvetiapién, keď sa porovnávala pokračujúca liečba kvetiapiénom so zmenou na liečbu lítiom, výsledky dokazujú, že zmena na liečbu lítiom nesúvisí so zvýšením času do rekurencie náladových epizód.

Klinické štúdie preukázali, že kvetiapién je účinný pri schizofrénii a mánii pri podávaní dvakrát denne, hoci farmakokinetický polčas kvetiapiénu je približne 7 hodín. To je ďalej podporené údajmi zo štúdie pozitronovej emisnej tomografie (PET), ktorá zistila, že v prípade kvetiapiénu sa obsadenosť 5HT₂- a D₂-receptorov udržiava až 12 hodín. Bezpečnosť a účinnosť dávok vyšších ako 800 mg/deň sa nehodnotila.

Klinická bezpečnosť

V krátko trvajúcich placebom kontrolovaných klinických skúšaniach týkajúcich sa schizofrénie a bipolárnej mánie bol združený výskyt extrapyramídových príznakov podobný ako u placebo (schizofrénia: 7,8 % pre kvetiapién a 8,0 % pre placebo; bipolárna mánia: 11,2 % pre kvetiapién a 11,4 % pre placebo). Vyšší výskyt extrapyramídových symptómov sa pozoroval u pacientov liečených kvetiapiénom v porovnaní s tými, ktorí sa liečili placebom v krátko trvajúcich 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 kvetiapién 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 kvetiapién 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 kvetiapién 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, dyskinézy, dystónie, nepokoja, samovoľných svalových kontrakcií, psychomotorickej hyperaktivity a svalovej rigidity) v žiadnej zo skupín liečby nepresahoval 4 %.

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

Šesťtýždňová randomizovaná štúdia s lítiom súbežne podávaným s kvetiapiénom XR oproti placebo súbežne podávanému s kvetiapiénom XR u dospelých pacientov s akútnou mániou naznačila, že kombinácia kvetiapiénu XR s lítiom vedie k častejším nežiaducim účinkom (63 % oproti 48 % v kombinácii kvetiapiénu 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 kvetiapién XR s pridaným lítiom (12,7 %) v porovnaní so skupinou kvetiapién 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 skúšania zamerané na prevenciu relapsu mali otvorené obdobie (v rozsahu 4 až 36 týždňov), počas ktorého boli pacienti liečení kvetiapiénom, po ktorom nasledovalo randomizované vysadzovacie obdobie, počas ktorého boli pacienti randomizovaní na liečbu kvetiapiénom alebo placebom. U pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu kvetiapiénom, bol priemerný prírastok hmotnosti počas otvorenej fázy 2,56 kg a do 48. týždňa randomizovaného obdobia bol priemerný prírastok hmotnosti 3,22 kg v porovnaní

s východiskovou hodnotou v otvorenej fáze. U pacientov, ktorí boli randomizovaní na placebo, bol priemerný prírastok hmotnosti počas otvoreného obdobia 2,39 kg a do 48. týždňa randomizovaného obdobia bol priemerný prírastok hmotnosti 0,89 kg v porovnaní s východiskovým stavom v otvorenej fáze.

V placebom kontrolovaných štúdiách u starších pacientov s psychózou súvisiacou s demenciou nebol výskyt cerebrovaskulárnych nežiaducich účinkov na 100 pacientorokov u pacientov liečených kvetiapiénom vyšší ako u pacientov liečených placebom.

Vo všetkých krátkodobých placebom kontrolovaných monoterapeutických štúdiách u pacientov s východiskovým počtom neutrofilov $\geq 1,5 \times 10^9/l$ bola incidencia aspoň jedného výskytu posunu na počet neutrofilov $< 1,5 \times 10^9/l$ 1,9 % u liečených pacientov s kvetiapiénom v porovnaní s 1,5 % u pacientov liečených placebom. Výskyt posunov na $>0,5$ - $<1,0 \times 10^9/l$ bol rovnaký (0,2 %) u pacientov liečených kvetiapiénom ako u pacientov liečených placebom. Vo všetkých klinických štúdiách (placebom kontrolovaných, otvorených, s aktívnym komparátorom) u pacientov s východiskovým počtom neutrofilov $\geq 1,5 \times 10^9/l$ bola incidencia aspoň jedného výskytu posunu na počet neutrofilov $<1,5 \times 10^9/l$ 2,9 % a na $< 0,5 \times 10^9/l$ bola 0,21 % u pacientov liečených kvetiapiénom.

Liečba kvetiapiénom bola spojená so znížením hladín hormónov štítnej žľazy v závislosti od dávky. Výskyt posunov v TSH bol 3,2 % pre kvetiapiín oproti 2,7 % pre placebo. Výskyt recipročných, potenciálne klinicky významných posunov T3 alebo T4 a TSH v týchto štúdiách bol zriedkavý a pozorované zmeny hladín hormónov štítnej žľazy nesúviseli s klinicky symptomatickou hypotyreózou.

Zníženie celkového a voľného T4 bolo maximálne počas prvých šiestich týždňov liečby kvetiapiénom, bez ďalšieho zníženia počas dlhodobej liečby. Približne v 2/3 všetkých prípadov bolo ukončenie liečby kvetiapiénom spojené so zvrátením účinkov na celkový a voľný T4, bez ohľadu na dĺžku liečby.

Katarakta/zákal šošovky

V klinickom skúšaní na vyhodnotenie kataraktogénneho potenciálu kvetiapiínu (200 – 800 mg/deň) oproti risperidónu (2 – 8 mg/deň) u pacientov so schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou nebolo percento pacientov so zvýšeným stupňom zákalu šošovky vyššie kvetiapiín (4 %) v porovnaní s risperidónom (10 %) u pacientov s expozíciou najmenej 21 mesiacov.

Pediatrická populácia

Klinická účinnosť

Účinnosť a bezpečnosť kvetiapiínu sa skúmala v 3-týždňovej placebom kontrolovannej štúdii na liečbu mánie (n= 284 pacientov z USA vo veku 10-17 rokov). Asi 45 % populácie pacientov malo ďalšiu diagnózu ADHD. Okrem toho sa uskutočnila 6-týždňová placebom kontrolovaná štúdia na liečbu schizofrénie (n=222 pacientov, vo veku 13-17 rokov). Z oboch štúdií boli vylúčení pacienti so známou nedostatočnou odpoveďou na kvetiapiín. Liečba kvetiapiénom sa začala dávkou 50 mg/deň a na 2. deň sa zvýšila na 100 mg/deň; následne sa dávka titrovala na cieľovú dávku (mánie 400-600 mg/deň; schizofrénia 400-800 mg/deň) s použitím prírastkov po 100 mg/deň podávaných dvakrát alebo trikrát denne.

V štúdii mánie bol rozdiel v priemernej zmene LS oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre YMRS (aktívne mínus placebo) -5,21 pre kvetiapiín 400 mg/deň a -6,56 pre kvetiapiín 600 mg/deň. Miery odpovedajúcich na liečbu (zlepšenie YMRS ≥ 50 %) boli 64 % pre kvetiapiín 400 mg/deň, 58 % pre 600 mg/deň a 37 % v skupine s placebom.

V štúdii schizofrénie bol rozdiel v priemernej zmene LS oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre PANSS (aktívne 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 (800 mg/deň) kvetiapiínu nebol lepší ako placebo, pokiaľ ide o percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď, definovanú ako ≥ 30 % zníženie celkového skóre PANSS oproti východiskovej hodnote. Pri mánii aj schizofrénii viedli vyššie dávky k numericky nižšej miere odpovede.

V tretej krátkodobej placebom kontrolovanej monoterapeutickej štúdii s kvetiapiénom XR u detí a dospievajúcich pacientov (vo veku 10-17 rokov) s bipolárnou depresiou sa účinnosť nepreukázala.

Nie sú dostupné žiadne údaje o zachovaní účinku alebo prevencii recidívy v tejto vekovej skupine.

Klinická bezpečnosť

V krátkodobých pediatrických štúdiách s kvetiapiénom opísaných vyššie boli miery EPS v aktívnom ramene vs. placebo 12,9 % oproti 5,3 % v štúdii schizofrénie, 3,6 % oproti 1,1 % v štúdii bipolárnej mánie a 1,1 % oproti 0 % v štúdii bipolárnej depresie. Miera prírastku hmotnosti ≥ 7 % pôvodnej telesnej hmotnosti v aktívnom ramene oproti placebo bola 17 % oproti 2,5 % v štúdiách schizofrénie a bipolárnej mánie a 13,7 % oproti 6,8 % v štúdii bipolárnej depresie. Výskyt udalostí súvisiacich so samovraždou v aktívnom ramene oproti placebo bol 1,4 % oproti 1,3 % v štúdii schizofrénie, 1,0 % oproti 0 % v štúdii bipolárnej mánie a 1,1 % oproti 0 % v štúdii bipolárnej depresie. Počas predĺženej fázy sledovania po liečbe v štúdii bipolárnej depresie sa u dvoch pacientov vyskytli ďalšie dve udalosti súvisiace so samovraždou; jeden z týchto pacientov užíval v čase udalosti kvetiapín.

Dlhodobá bezpečnosť

Ďalšie údaje o bezpečnosti poskytlo 26-týždňové otvorené rozšírenie akútnych štúdií (n=380 pacientov) s kvetiapiénom flexibilne podávaným v dávke 400 – 800 mg/deň. Zvýšenie krvného tlaku bolo hlásené u detí a dospievajúcich a zvýšená chuť do jedla, extrapyramídové symptómy a zvýšenie sérového prolaktínu boli hlásené s vyššou frekvenciou u detí a dospievajúcich ako u dospelých pacientov (pozri časti 4.4 a 4.8). Pokiaľ ide o prírastok hmotnosti, pri úprave na normálny rast v dlhodobom horizonte sa ako miera klinicky významnej zmeny použilo zvýšenie aspoň 0,5 štandardnej odchýlky od východiskovej hodnoty indexu telesnej hmotnosti (BMI); Toto kritérium splnilo 18,3 % pacientov, ktorí boli liečení kvetiapiénom aspoň 26 týždňov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Kvetiapín sa po perorálnom podaní dobre absorbuje a vo veľkej miere metabolizuje. Biologická dostupnosť kvetiapiínu nie je významne ovplyvnená podávaním s jedlom. Maximálne molárne koncentrácie aktívneho metabolitu norkvetiapínu v rovnovážnom stave sú 35 % hodnôt pozorovaných pre kvetiapín. Farmakokinetika kvetiapiínu a norkvetiapínu je lineárna v rámci schváleného dávkovacieho rozsahu.

Distribúcia

Približne 83 % kvetiapiínu sa viaže na plazmatické proteíny.

Biotransformácia

Kvetiapín sa po podaní rádioaktívne označeného kvetiapiínu extenzívne metabolizuje v pečeni, pričom pôvodná látka predstavuje menej ako 5 % nezmeneného materiálu súvisiaceho s liekom v moči alebo stolici. Štúdie *in vitro* preukázali, že CYP3A4 je primárny enzým zodpovedný za metabolizmus kvetiapiínu sprostredkovaný cytochrómom P450. Norkvetiapín sa primárne tvorí a eliminuje prostredníctvom CYP3A4.

Približne 73 % rádioaktivity sa vylúči močom a 21 % stolicou.

Zistilo sa, že kvetiapín a niekoľko jeho metabolitov (vrátane norkvetiapínu) sú *in vitro* slabými inhibítormi aktivít ľudského cytochrómu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4. *In vitro* inhibícia CYP sa pozoruje len pri koncentráciách približne 5 až 50-krát vyšších, ako sú koncentrácie pozorované pri dávke v rozmedzí 300 až 800 mg/deň u ľudí. Na základe týchto výsledkov *in vitro* je nepravdepodobné, že by súbežné podávanie kvetiapiínu s inými liekmi viedlo ku klinicky významnej liekovej inhibícii

metabolizmu iného lieku sprostredkovaného cytochrómom P450. Zo štúdií na zvieratách vyplýva, že kvetiapín môže indukovať enzýmy cytochrómu P450. V špecifickej interakčnej štúdii u psychotických pacientov sa však po podaní kvetiapínu nezistilo žiadne zvýšenie aktivity cytochrómu P450.

Eliminácia

Polčasy vylučovania kvetiapínu a norkvetiapínu sú približne 7 a 12 hodín. Priemer molárnej dávkovej frakcie voľného kvetiapínu a aktívneho plazmatického metabolitu u ľudí norkvetiapínu je < 5 % vylúčenej močom.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

Farmakokinetika kvetiapínu sa nelíši u mužov a žien.

Starší pacienti

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

Porucha funkcie obličiek

U osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min/1,73 m²) je priemerný klírens kvetiapínu v plazme asi o 25 % nižší, ale individuálne hodnoty klírensu sú v rozmedzí hodnôt zdravých jedincov.

Porucha funkcie pečene

U osôb so známou poruchou funkcie pečene (kompenzovaná alkoholická cirhóza) je priemerný klírens kvetiapínu asi o 25 % nižší. Keďže sa kvetiapín intenzívne metabolizuje v pečeni, očakávajú sa zvýšené plazmatické hladiny u pacientov s poruchou funkcie pečene. U týchto pacientov je potrebné upraviť dávkovanie (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje sa získali u 9 detí vo veku 10-12 rokov a u 12 dospievajúcich, ktorí boli na udržiavacej liečbe 400 mg kvetiapínu dvakrát denne. V rovnovážnom stave boli dávkovo normalizované plazmatické koncentrácie materskej látky, kvetiapínu, u pediatrických pacientov (vo veku 10-17 rokov) vo všeobecnosti podobné ako u dospelých, hoci C_{max} bola u detí na hornej hranici rozmedzia pozorovaného u dospelých. AUC a C_{max} aktívneho metabolitu, norkvetiapínu, boli vyššie, približne o 62 %, resp. 49 % u detí (vo veku 10-12 rokov) a o 28 %, resp. 14 % u dospievajúcich (vo veku 13-17 rokov) v porovnaní s dospelými.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V niekoľkých *in vitro* a *in vivo* skúšaniach sa nedokázala genotoxicita. Pri podávaní klinicky významných dávok laboratórnym zvieratám sa zistili nasledovné odchýlky, ktoré sa však v dlhodobých klinických skúšaniach 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; a u psov sa pozoroval zákal šošovky a katarakta (pre katarakty/zákaly šošoviek pozri časť 5.1).

V štúdii 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 štúdií fertility u potkanov sa pozorovalo marginálne zníženie plodnosti samcov a pseudográvidita, predĺžené 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

Benzoát sodný (E211)
Metyl-parahydroxybenzoát (E218)
Sodná soľ sacharínu (E954)
hydrogenfosforečnan sodný (E339)
Roztok sorbitolu 70 % (E420)
Propylénglykol (E1520)
Glycerín (E422)
Silicifikovaná mikrokryštalická celulóza
Sodná soľ karmelózy (E466)
Xantánová guma (E415)
Poloxamér 188
Makrogol 400 (E1521)
Sukralóza (E955)
Čerešňová príchuť
Voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené: 24 mesiacov

Po prvom otvorení: 120 dní

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Equilion je balený v sklenených a PET fľašiach s detským bezpečnostným uzáverom z polypropylénu.

Dávkovacie zariadenie: 5 ml striekačka s označením po 0,5 ml a odmerka s objemom 20 ml (s vyznačením 2,0 ml; 2,5 ml; 3,0 ml; 4,0 ml; 5,0 ml; 6,0 ml; 7,0 ml; 7,5 ml; 8,0 ml; 9,0 ml; 10,0 ml; 11,0 ml; 12,0 ml; 12,5 ml; 15,0 ml a 20,0 ml).

Adaptér na fľašu: LDPE a PE

Veľkosť balenia: 60 ml a 120 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

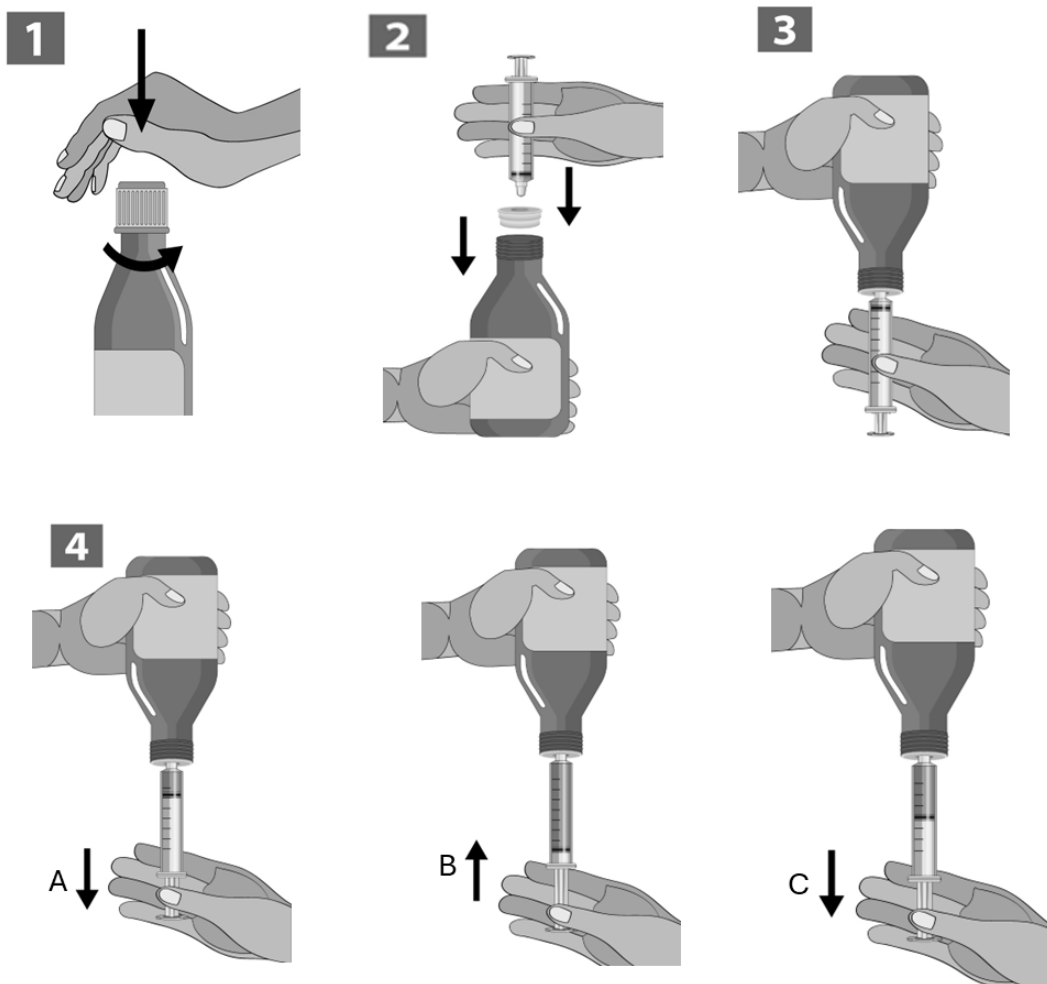
6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

Pred použitím fľaštičku pretrepte 15 sekúnd.

Návod na použitie striekačky (pre dávky 5 ml alebo nižšie)

1. Fľašu otvoríte stlačením uzáveru nadol a otočením proti smeru hodinových ručičiek (obrázok 1).
2. Vložte adaptér injekčnej striekačky do hrdla fľaše (obrázok 2).
3. Vezmite injekčnú striekačku a vložte ju do otvoru adaptéra (obrázok 2).
4. Otočte fľašu hore dnom (obrázok 3).
5. Úplne naplňte injekčnú striekačku potiahnutím piestu nadol (obrázok 4A). Potom zatlačte piest smerom nahor až na koniec (všetok liek je späť vo fľaške). Toto slúži na odstránenie prípadných bublín (obrázok 4B). Nakoniec potiahnite piest nadol po správnu značku pre vašu dávku, ako vám predpísal váš lekár. Udáva sa v ml (obrázok 4C).
6. Otočte fľašu správnym smerom nahor.
7. Odstráňte striekačku z adaptéra. Vložte koniec striekačky do úst a pomaly zatlačte piest späť, aby ste užili liek.
8. Injekčnú striekačku umyte vodou a pred ďalším použitím ju nechajte vyschnúť.
9. Fľašu uzavrite plastovým skrutkovacím uzáverom.
10. Striekačka sa musí používať výlučne s priloženým liekom.



Návod na použitie odmerky (pre dávky nad 5 ml)

1. Na otvorenie fľaše stlačte uzáver nadol a otočte ním proti smeru hodinových ručičiek (obrázok 1).
2. Nalejte liek do odmerky po požadovanú dávkovaciu značku (obrázok 2). Pri niektorých dávkach by ste mali odmerku použiť dvakrát.
3. Odmerku umyte vodou a pred opätovným použitím ju nechajte vysušiť.
4. Fľašu uzavrite plastovým skrutkovacím uzáverom.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Exeltis Slovakia s. r. o.
Prievozská 4D
821 09 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

68/0407/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2025