

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Quetiapin Sandoz 200 mg

Quetiapin Sandoz 300 mg

tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

200 mg:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 200 mg kvetiapínu (vo forme kvetiapínium-fumarátu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 56,8 mg laktózy (bezvodéj).

300 mg:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 300 mg kvetiapínu (vo forme kvetiapínium-fumarátu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 85,3 mg laktózy (bezvodéj).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním

200 mg:

Biele až takmer biele podlhovasté bikonvexné tablety, s dĺžkou 15,2 mm, šírkou 7,7 mm a hrúbkou 4,8 mm, s označením „200“ na jednej strane.

300 mg:

Biele až takmer biele podlhovasté bikonvexné tablety, s dĺžkou 18,2 mm, šírkou 8,2 mm a hrúbkou 5,4 mm, s označením „300“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Quetiapin Sandoz 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 liečbu prevencie recidívy u pacientov s bipolárnou poruchou, u ktorých manická alebo depresívna epizóda reaguje na liečbu kvetiapínom.

- ako prídavná liečba veľkých depresívnych epizód u pacientov s veľkou depresívnou poruchou (Major Depressive Disorder, MDD), u ktorých je odpoveď na monoterapiu antidepresívami nedostatočná (pozri časť 5.1). Pred začatím liečby je potrebné, aby lekári zvážili bezpečnostný profil kvetiapínu (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pre každú indikáciu sú k dispozícii odlišné dávkovacie schémy. Preto je potrebné zabezpečiť, aby pacienti dostali jasné informácie o vhodnom dávkovaní v súvislosti s ich diagnózou.

Dospelí:

Liečba schizofrénie a stredne ťažkých až ťažkých foriem manických epizód v rámci bipolárnej poruchy

Quetiapin Sandoz sa má podávať aspoň 1 hodinu pred jedlom. Denná dávka na začiatku liečby je 300 mg (1. deň) a 600 mg (2. deň). Odporúčaná denná dávka je 600 mg, ale ak je to klinicky opodstatnené, môže byť dávka zvýšená na 800 mg denne. Dávka sa má upraviť v rámci účinného dávkového rozpätia 400 mg až 800 mg denne v závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti pacienta. Udržiavacia liečba schizofrénie si nevyžaduje úpravu dávkovania.

Liečba veľkých depresívnych epizód v rámci bipolárnej poruchy

Quetiapin Sandoz sa má podávať na noc. 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 skúšaniach sa nepozoroval ďalší prínos liečby v skupine užívajúcej 600 mg v porovnaní so skupinou užívajúcou 300 mg (pozri časť 5.1). Jednotliví pacienti môžu mať úžitok z dávky 600 mg. Liečbu dávkami vyššími ako 300 mg majú začať lekári so skúsenosťou s liečbou bipolárnej poruchy. U jednotlivých pacientov, vzhľadom na toleranciu liečby, klinické skúšania ukázali, že je možné zvážiť zníženie dávky na minimum 200 mg.

Prevenia rekurencie v rámci bipolárnej poruchy

Na prevenciu rekurencie manických, zmiešaných alebo depresívnych epizód v rámci bipolárnej poruchy pacienti, ktorí reagovali na Quetiapin Sandoz v akútnej liečbe bipolárnej poruchy majú pokračovať v liečbe Quetiapienom Sandoz s rovnakými dávkami lieku podávanými večer. Dávka Quetiapínu Sandoz sa môže individuálne upraviť v závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti v dávkovom rozmedzí 300 až 800 mg denne. Je dôležité, aby sa na udržiavaciu liečbu použila najnižšia účinná dávka.

Prídavná liečba veľkých depresívnych epizód v rámci veľkej depresívnej poruchy (MDD)

Quetiapin Sandoz sa má podávať večer pred spaním. Denná dávka na začiatku liečby je 50 mg* v 1. a 2. deň a 150 mg* v 3. a 4. deň. V krátkotrvajúcich klinických skúšaniach týkajúcich sa prídavnej liečby sa antidepresívny účinok zaznamenal pri dávkach 150 a 300 mg/deň (s amitriptylínom, bupropiónom, citalopramom, duloxetínom, escitalopramom, fluoxetínom, paroxetínom, sertralínom a venlafaxínom – pozri časť 5.1) a pri 50 mg/deň v krátkotrvajúcich klinických skúšaniach v monoterapii.

Pri vyšších dávkach je vyššie riziko nežiaducich účinkov. Z tohto dôvodu je potrebné, aby lekári zabezpečili pri liečbe použitie najnižších účinných dávok začatím s 50 mg*/deň. Potreba zvýšenia dávky zo 150 mg* na 300 mg/deň má vychádzať z individuálneho hodnotenia pacienta.

Zmena liečby z kvetiapínu s okamžitým uvoľňovaním

Pre pohodlnejšie dávkovanie sa pacientom, ktorí sú v súčasnosti liečení tabletami s kvetiapiénom s okamžitým uvoľňovaním vo viacerých denných dávkach, môže zmeniť liečba na Quetiapin Sandoz v ekvivalentnej celkovej dennej dávke podanej raz denne.

Táto zmena si môže vyžadovať individuálnu úpravu dávkovania.

Starší pacienti

Pri podávaní Quetiapinu Sandoz, ako aj ostatných antipsychotík a antidepresív starším pacientom, je potrebná zvýšená opatrnosť, najmä pri úvodnom stanovovaní dávky. Dávku Quetiapinu Sandoz je potrebné titrovať (zvyšovať) pomaly a celková denná dávka má byť nižšia ako u mladších pacientov. U starších pacientov bol priemerný plazmatický klírens kvetiapínu nižší o 30 % až 50 % v porovnaní s mladšími pacientmi. U starších pacientov sa má začať liečba dávkou 50 mg*/deň. Dávka sa môže zvyšovať o ďalších 50 mg*/deň až do dosiahnutia účinnej dávky v závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti pacienta.

U starších pacientov s veľkými depresívnymi epizódami v rámci veľkej depresívnej poruchy (MDD) sa má začať dávkou 50 mg*/deň v 1. až 3. deň, zvýšenou na 100 mg* 4. deň a 150 mg/deň 8. deň. Na začiatok sa má použiť najnižšia účinná dávka 50 mg*/deň. Ak je na základe individuálneho hodnotenia pacienta potrebné zvýšiť dávku na 300 mg/deň, nemá to byť skôr ako v 22. deň liečby.

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

Pediatrická populácia

Quetiapin Sandoz sa neodporúča podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, z dôvodu nedostatku údajov o jeho používaní v tejto vekovej skupine. Dostupné informácie z klinických placebo kontrolovaných skúšaní s kvetiapínom sú uvádzané v častiach 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2.

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

Kvetiapín je v značnom rozsahu metabolizovaný v pečeni. Preto sa má Quetiapin Sandoz podávať so zvýšenou opatrnosťou pacientom so známym poškodením pečene, predovšetkým pri úvodnom stanovovaní dávky. U pacientov s poškodením pečene sa má začať liečba dávkou 50 mg*/deň. Dávka sa má zvyšovať o ďalších 50 mg*/deň až do dosiahnutia účinnej dávky v závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti pacienta.

*Na dosiahnutie dávky 50 mg, 100 mg a 150 mg sa musí použiť zodpovedajúca sila a lieková forma iného kvetiapínu dostupného na trhu.

Spôsob podávania

Quetiapin Sandoz sa má podávať jedenkrát denne bez jedla. Tablety sa prehltávajú celé, nesmú sa deliť, žuvať či drviť.

4.3 Kontraindikácie

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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

Pediatrická populácia

Kvetiapín sa neodporúča podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, z dôvodu nedostatku údajov o jeho používaní v tejto vekovej skupine. 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 rôzne dôsledky u detí a dospievajúcich (extrapyramídové symptómy a podráždenosť) a identifikoval sa jeden nežiaduci účinok, ktorý sa predtým u dospelých nezaznamenal (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 skúšaniach u detí a dospievajúcich so schizofréniou, bipolárnou mániou a bipolárnou depresiou sa v súvislosti s kvetiapínom zistil zvýšený výskyt extrapyramídových symptómov (EPS, extrapyramidal symptoms) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (pozri časť 4.8).

Samovražda/samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie

Depresia sa dáva do súvislosti so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebaopoškodzovania a samovraždy (príhod súvisiacich so samovraždou). Toto riziko pretrváva až do dosiahnutia významnej remisie. Nakoľko k zlepšeniu nemusí dochádzať 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 zvyšovať v počiatočných štádiách zlepšenia stavu.

Okrem toho lekári majú zvážiť potenciálne riziko udalostí súvisiacich so samovraždou po náhlom ukončení liečby kvetiapínom vzhľadom na známe 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 sa majú starostlivo sledovať. Metaanalýza placebom kontrolovaných klinických skúšaní s antidepresívami 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 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 kvetiapínom, zvýšené riziko pokusov o samovraždu v porovnaní s tými, ktorí boli liečení placebom (3,0 % vs. 0 %, v tomto poradí). V klinických štúdiách u pacientov s veľkou depresívnou poruchou (MDD) bol výskyt pokusov o samovraždu pozorovaný u dospievajúcich pacientov (mladších ako 25 rokov) 2,1 % (3/144) pri kvetiapíne a 1,3 % (1/75) u placeba. Retrospektívna štúdia s kvetiapínom zameraná na populáciu v liečbe pacientov s veľkými depresívnymi epizódami ukázala zvýšené riziko sebaopoškodzovania a samovrážd u pacientov vo veku 25 až 64 rokov bez toho, aby sa u nich v minulosti vyskytli prípady sebaopoškodzovania počas liečby kvetiapínom spolu s inými antidepresívami.

Metabolické riziko

Vzhľadom na riziko zhoršenia metabolického profilu, vrátane zmien telesnej hmotnosti, hladiny glukózy v krvi (pozri hyperglykémia) a lipidov v krvi, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaniach, sa majú u pacientov sledovať metabolické parametre na začiatku liečby a zmeny v týchto parametroch majú byť pravidelne kontrolované počas celej liečby. Zhoršenie týchto parametrov sa má primerane liečiť podľa klinickej potreby (pozri tiež časť 4.8).

Extrapiramídové symptómy

V placebom kontrolovaných klinických skúšaniach u dospelých pacientov bol kvetiapín, v porovnaní s placebom, spojený so zvýšeným výskytom extrapyramídových príznakov (EPS) u pacientov liečených na veľké depresívne epizódy v rámci bipolárnej poruchy a u pacientov s veľkou depresívnou poruchou (pozri časti 4.8 a 5.1).

Použitie kvetiapínu súvisí s rozvojom akatízie, charakterizované subjektívnym neprijemným alebo sužujúcim nepokojom a potrebou sa často pohybovať sprevádzanou s neschopnosťou pokojne sedieť alebo stáť. Tieto príznaky sa s najväčšou pravdepodobnosťou vyskytnú počas niekoľkých prvých týždňov liečby. U pacientov s týmito príznakmi môže byť škodlivé zvyšovanie dávky.

Tardívna dyskinéza

Ak sa objavia prejavy alebo symptómy tardívnej dyskinézy, je potrebné zvážiť zníženie 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 a veľkou depresívnou poruchou začiatok účinku prejavil počas prvých 3 dní liečby a bol prevažne miernej až stredne silnej intenzity. Pacienti so skúsenosťou somnolencie ťažkej intenzity môžu častejšie vyžadovať kontakt minimálne počas 2 týždňov od začiatku somnolencie alebo pokiaľ sa symptómy nezlepšia a môže byť 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 v období titrácie dávky. Týmto sa môže zvyšovať výskyt náhodných zranení (pádov), najmä u starších pacientov. Z tohto dôvodu sa má pacientom odporúčať zvýšená opatrnosť, kým si na možné účinky liečby zvyknú.

Kvetiapín sa má podávať s opatrnosťou pacientom so známymi kardiovaskulárnymi ochoreniami, cerebrovaskulárnymi ochoreniami alebo s inými ochoreniami, ktoré predisponujú ku vzniku hypotenzie. Ak sa vyskytne ortostatická hypotenzia, je potrebné zvážiť redukciu dávky alebo postupnejšiu titráciu dávky, predovšetkým u pacientov so základným kardiovaskulárnym ochorením.

Syndróm spánkového apnoe

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

Záchvaty

V kontrolovaných klinických skúšaniach nebol zistený rozdiel vo výskyte záchvatov medzi pacientmi liečenými kvetiapiénom a tými, ktorým sa podávalo placebo. Nie sú k dispozícii údaje o výskyte záchvatov u pacientov so záchvatmi v anamnéze. Rovnako ako u iných antipsychotík sa odporúča venovať zvýšenú pozornosť tým pacientom, ktorí udávajú výskyt záchvatov v anamnéze (pozri časť 4.8).

Malígny neuroleptický syndróm

Malígny neuroleptický syndróm sa môže vyskytnúť pri antipsychotickej liečbe vrátane liečby kvetiapiénom (pozri časť 4.8). Klinické prejavy zahŕňajú hypertermiu, zmenu psychického stavu, svalovú rigiditu, autonómnou instabilitu a zvýšenie kreatínfosfokinázy. V týchto prípadoch je treba terapiu kvetiapiénom ukončiť a začať vhodnú liečbu.

Sérotonínový syndróm

Súbežné podávanie Quetiapinu Sandoz a iných sérotonergných látok, ako sú inhibítory MAO, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (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, autonómnou 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 kvetiapiénom bol hlásený výskyt ťažkej neutropénie (počet neutrofilov $< 0,5 \times 10^9/l$). Väčšina prípadov ťažkej neutropénie sa vyskytla počas prvých pár mesiacov od začiatku liečby kvetiapiénom. Súvislosť s dávkou lieku nebola potvrdená. Počas skúseností po uvedení lieku na trh boli niektoré prípady fatálne. Možnými rizikovými faktormi pre vznik neutropénie sú: už existujúci nízky počet bielych krviniek a neutropénia vyvolaná liekmi v anamnéze.

Avšak niektoré prípady sa vyskytli u pacientov bez už existujúcich rizikových faktorov. Liečba kvetiapiénom sa má ukončiť u pacientov s počtom neutrofilov $< 1,0 \times 10^9/l$. U týchto pacientov je treba sledovať prejavy alebo symptómy infekcie a pravidelne kontrolovať počet neutrofilov (až kým nepresiahnu hodnotu $1,5 \times 10^9/l$) (pozri časť 5.1).

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

Pacienti majú byť poučení, aby okamžite hlásili výskyt prejavov/symptómov, ktoré zodpovedajú agranulocytóze alebo infekcii (napr. horúčka, slabosť, letargia alebo bolesť hrdla) v ktoromkoľvek čase počas liečby kvetiapiénom. Týmto pacientom sa má okamžite vyšetriť počet bielych krviniek a absolútny počet neutrofilov, predovšetkým, ak im chýbajú predisponujúce faktory.

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 s opatnosťou u pacientov užívajúcich lieky s anticholinergnými (muskarínovými) účinkami. Kvetiapín sa má používať s opatnosťou 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 časti 4.5, 4.8, 5.1 a 4.9).

Interakcie

Pozri tiež časť 4.5.

Pri súbežnom užívaní kvetiapínu so silnými induktormi pečeneých enzýmov, akými sú karbamazepín alebo fenytoín sa značne znižuje plazmatická koncentrácia kvetiapínu, čo môže ovplyvniť účinnosť liečby kvetiapiénom. Pacientom, ktorí užívajú induktory pečeneých enzýmov, je možné začať liečbu kvetiapiénom iba v tom prípade, ak lekár usúdi, že prínos liečby kvetiapiénom prevýši možné riziko z vysadenia induktora pečeneých enzýmov. Je dôležité, aby akákoľvek zmena v liečbe induktorom bola postupná, a ak je to potrebné, zameniť induktor za liek neindukujúci pečeneé enzýmy (napr.

valproát sodný).

Telesná hmotnosť

U pacientov, ktorí sa liečili kvetiapiénom bol hlásený nárast telesnej hmotnosti, preto sa majú sledovať a klinicky vhodne liečiť v súlade s používanými odporúčaniami týkajúcimi sa antipsychotík (pozri časti 4.8 a 5.1).

Hyperglykémia

Zriedkavo sa zaznamenalo, že počas liečby kvetiapiénom sa zriedkavo vyskytla hyperglykémia a/alebo rozvoj alebo exacerbácia diabetu niekedy spolu s ketoacidózou alebo kómou, vrátane prípadov končiacich fatálne (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch sa zaznamenal predošlý nárast telesnej hmotnosti, ktorý môže byť predisponujúcim faktorom. Vhodné klinické sledovanie sa odporúča v súlade s využitím odporúčaní týkajúcich sa antipsychotík. Pacienti liečení antipsychotikami, vrátane kvetiapiínu, majú byť 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 kvetiapiénom sa pozorovalo zvýšenie hladín triglyceridov, LDL a celkového cholesterolu a zníženie hladiny HDL (pozri časť 4.8). Zmeny hladín lipidov sa majú liečiť na základe klinickej potreby.

Predĺženie QT intervalu

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

Kardiomyopatia a myokarditída

V klinických skúšaniach a v priebehu postmarketingovej praxe bola hlásená kardiomyopatia a myokarditída (pozri časť 4.8). U pacientov s podozrením na kardiomyopatiu alebo myokarditídu sa má zvážiť ukončenie liečby kvetiapiénom.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR, severe cutaneous adverse reactions), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxikkej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS – Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné, boli pri liečbe kvetiapiénom hlásené veľmi zriedkavo. SCAR sa zvyčajne prejavujú ako kombinácia nasledujúcich príznakov: rozsiahla kožná vyrážka, ktorá môže svrbieť alebo môže byť spojená s tvorbou pľuzgierov alebo exfoliatívna dermatitída, horúčka, lymfadenopatia a možná eozinofília alebo neutrofília. Väčšina týchto reakcií sa vyskytla do 4 týždňov od začiatku liečby kvetiapiénom, niektoré reakcie typu DRESS sa vyskytli do 6 týždňov od začiatku liečby kvetiapiénom. Ak sa objavia prejavy a príznaky pripomínajúce tieto závažné kožné reakcie, má sa ukončiť liečba kvetiapiénom a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Ukončenie liečby

Akútne symptómy z vysadenia lieku, akými sú insomnie, nauzea, bolesť hlavy, hnačka, vracanie, závraty a podráždenosť, boli zaznamenané po náhlom vysadení kvetiapiínu. Odporúča sa liečbu

ukončovať postupným znižovaním dávky lieku počas aspoň jedného až dvoch týždňov (pozri časť 4.8).

Starší pacienti so psychózou súvisiacou s demenciou

Kvetiapín nie je schválený na liečbu pacientov so psychózou súvisiacou s demenciou.

Pri liečbe niektorými atypickými antipsychotikami v randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických skúšaniach populácie trpiacej demenciou sa vyskytlo približne trojnásobne zvýšené riziko cerebrovaskulárnych nežiaducich udalostí. Mechanizmus vzniku tohto zvýšeného rizika nie je známy. Zvýšené riziko sa nedá vylúčiť ani pre iné antipsychotiká alebo iné populácie pacientov. Pri podávaní kvetiapínu pacientom s rizikovými faktormi pre vznik cievnej mozgovej príhody je potrebná zvýšená opatrnosť.

V metaanalýze atypických antipsychotík sa zistilo, že u starších pacientov so psychózou súvisiacou s demenciou je zvýšené riziko úmrtia v porovnaní s placebom. V dvoch 10-týždňových placebom kontrolovaných skúšaniach s kvetiapínom u rovnakej populácie pacientov (n = 710; priemerný vek: 83 rokov; vekové rozpätie: 56 - 99 rokov) bola mortalita u pacientov liečených kvetiapínom 5,5 % v porovnaní s 3,2 % v skupine pacientov, ktorí dostávali placebo. Pacienti v tomto skúšaní zomierali z rôznych príčin, ktoré zodpovedali očakávaniam pre túto populáciu.

Starší pacienti s Parkinsonovou chorobou (Parkinson's disease, PD)/parkinsonizmus

Retrospektívna štúdia s kvetiapínom zameraná na populáciu v liečbe pacientov s MDD ukázala zvýšené riziko úmrtia počas liečby kvetiapínom u pacientov vo veku nad 65 rokov. Táto súvislosť sa nepozorovala, ak bol pacient s PD vyradený z analýzy. Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní kvetiapínu starším pacientom s PD.

Dysfágia

Pri kvetiapíne bola hlásená dysfágia (pozri časť 4.8). Kvetiapín sa má používať u pacientov s rizikom aspiračnej pneumónie s opatrnosťou.

Zápcha a intestinálna obštrukcia

Zápcha predstavuje rizikový faktor pre intestinálnu obštrukciu. Zápcha a intestinálna obštrukcia sa hlásili v súvislosti s kvetiapínom (pozri časť 4.8 Nežiaduce účinky). 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. Pacientom s intestinálnou obštrukciou/nepriechodnosťou čriev má byť zabezpečený starostlivý lekársky dohľad a okamžité ošetrenie.

Venózna trombembólia (VTE)

Prípady venóznej trombembólie (VTE, venous thromboembolism) sa vyskytli po podaní antipsychotických liekov. Keďže pacienti liečení antipsychotikami majú často získané rizikové faktory VTE, všetky možné rizikové faktory VTE majú byť identifikované pred a počas liečby kvetiapínom a majú sa prijať preventívne opatrenia.

Pankreatitída

V klinických skúšaniach a po uvedení lieku na trh bola hlásená pankreatitída. V rámci hlásení po uvedení na trh malo veľa pacientov faktory, o ktorých je známe, že sú spojené s pankreatitídou, ako je zvýšenie triglyceridov (pozri časť 4.4), žľčové kamene a konzumácia alkoholu, i keď nie všetky prípady boli spojené s rizikovými faktormi.

Dodatočná informácia

Údaje o kvetiapíne v kombinácii s divalproexom alebo lítium na liečbu akútnych stredne ťažkých až ťažkých foriem manických epizód sú obmedzené; kombinovaná liečba však bola dobre tolerovaná (pozri časti 4.8 a 5.1). Údaje poukazujú na aditívny účinok v treťom týždni.

Laktóza

Quetiapin Sandoz obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Nesprávne použitie a zneužitie

Boli hlásené prípady nesprávneho použitia a zneužitia. Pri predpisovaní kvetiapínu pacientom so závislosťou od alkoholu alebo drog v anamnéze je potrebná opatnosť.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

Cytochróm P450 (CYP) 3A4 je hlavný enzým, ktorý sa primárne podieľa na metabolizme kvetiapínu sprostredkovanom cytochrómom P450. V interakčnej štúdii u zdravých dobrovoľníkov spôsobilo súbežné podávanie kvetiapínu (dávka 25 mg) spolu s ketokonazolom, inhibítorom CYP3A4, 5 až 8-násobné zvýšenie hodnoty AUC kvetiapínu. Na základe tohto zistenia je súbežné užívanie kvetiapínu s inhibítormi CYP3A4 kontraindikované. Takisto sa neodporúča konzumovať grapefruitovú šťavu počas liečby kvetiapínom.

V klinických štúdiách hodnotiacich farmakokinetiku po opakovanom podávaní kvetiapínu u pacientov pred a počas liečby karbamazepínom (známy induktor pečenevých enzýmov), súbežné podanie karbamazepínu signifikantne zvýšilo klírens kvetiapínu. Toto zvýšenie klírensu znížilo systémovú expozíciu kvetiapínu (merané pomocou AUC) v priemere na 13 % hodnoty expozície kvetiapínu, ktorý bol podaný samostatne; i keď u niektorých pacientov sa pozoroval ešte väčší účinok. V dôsledku tejto interakcie sa môžu vyskytnúť nižšie plazmatické koncentrácie, čo by mohlo ovplyvniť účinnosť liečby kvetiapínom. Súbežné podanie kvetiapínu s fenytoínom (ďalší induktor mikrozomálnych enzýmov) spôsobilo značné zvýšenie klírensu kvetiapínu, približne o 450 %. U pacientov užívajúcich induktor pečenevých enzýmov sa má liečba kvetiapínom začať len v prípade, ak lekár zváži, že prínos liečby kvetiapínom preváži možné riziká z vysadenia induktora pečenevých enzýmov. Je dôležité, aby každá zmena v liečbe induktorom bola postupná, a v prípade potreby bol induktor nahradený liekom, ktorý neindukuje pečenevé enzýmy (napr. valproát sodný) (pozri 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 spôsobilo zvýšenie klírensu kvetiapínu približne o 70 %.

Farmakokinetika kvetiapínu nie je ovplyvnená súbežným podávaním cimetidínu.

Farmakokinetika lítia nie je ovplyvnená súbežným podávaním kvetiapínu.

V šesťtýždňovej randomizovanej štúdii s lítiom súbežne podávaným s kvetiapínom oproti placebo súbežne podávaným s kvetiapínom u dospelých pacientov s akútnou mániou sa pozorovala vyššia incidencia extrapyramídových príhod (predovšetkým tremor), somnolencie a zvyšovania hmotnosti v skupine s pridaným lítiom v porovnaní so skupinou s pridaným placebom (pozri časť 5.1).

Farmakokinetika valproátu sodného ani kvetiapínu nebola klinicky významne ovplyvnená pri ich súbežnom podávaní. Retrospektívna štúdia u detí a dospievajúcich, ktorí užívali valproát, kvetiapín alebo oboje, ukázala vyššiu incidenciu leukopénie a neutropénie v skupine s kombinovanou liečbou oproti skupine s monoterapiou.

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

Zvýšená opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní kvetiapínu s liekmi, o ktorých je známe, že 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 tieto otázky výsledky imunologického skríningu potvrdiť vhodnou chromatografickou technikou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Prvý trimester

Malé množstvo publikovaných údajov z gravidít, počas ktorých ženy užívali kvetiapín (t.j. medzi 300-1000 ukončených gravidít), vrátane individuálnych hlásení a niektorých observačných štúdií, nepoukázalo na zvýšené riziko malformácií v dôsledku liečby. Avšak podľa všetkých dostupných údajov sa nedá vyvodiť konečný záver. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Preto sa má kvetiapín podávať v gravidite iba vtedy, ak očakávaný prínos liečby prevýši jej možné riziká.

Tretí trimester

Novorodenci, vystavení pôsobeniu antipsychotík (vrátane kvetiapínu) počas tretieho trimestra gravidity matky, sú vystavení riziku nežiaducich reakcií vrátane extrapyramidálnych príznakov a/alebo syndrómu z vysadenia, ktoré sa môžu líšiť čo sa týka závažnosti a dĺžky trvania po pôrode. Boli hlásené prípady agitácie, hypertónie, hypotónie, trasu, ospalosti, dýchacích ťažkostí alebo porúch kŕmenia. V dôsledku toho majú byť novorodenci starostlivo sledovaní.

Dojčenie

Na základe obmedzených údajov z publikovaných prípadov vylučovania kvetiapínu do ľudského materského mlieka, miera vylučovania pri terapeutických dávkach nebola konzistentná. Vzhľadom na nedostatok väčšieho množstva údajov sa rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu kvetiapínom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Účinky kvetiapínu na fertilitu u ľudí sa nehodnotili. Účinky súvisiace so zvýšenými hladinami prolaktínu sa pozorovali u potkanov, avšak tieto nie sú priamo relevantné pre ľudí (pozri časť 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (> 10 %) pri liečbe kvetiapínom sú ospalosť, bolesť hlavy, závrat, 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 účinkov spojených s liečbou kvetiapínom je uvedený v tabuľke (Tabuľka 1) vo formáte odporúčanom „Council for International Organizations of Medical Sciences” (CIOMS III pracovná skupina; 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 ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	pokles hemoglobínu ²²	leukopénia ^{1, 28} , zníženie počtu neurofilov, zvýšenie eozinofilov ²⁷	neutropénia ¹ , trombocytopénia, 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 celkových T ₄ ²⁴ , zníženie voľných T ₄ ²⁴ , zníženie celkových T ₃ ²⁴ , zvýšenie TSH ²⁴	zníženie voľných T ₃ ²⁴ , hypothyreóza ²¹		neprimeraná sekrécia antidiuretického hormónu	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	zvýšenie hladiny sérových triglyceridov ^{10, 30} , zvýšenie celkového cholesterolu (hlavne LDL-cholesterolu) ^{11, 30} , zníženie	zvýšená chuť do jedla, zvýšenie glukózy v krvi až do hyperglykemických hodnôt ^{6, 30}	hyponatriémia ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1, 5} , zhoršenie existujúcej cukrovky	metabolický syndróm ²⁹		

	hladiny HDL cholesterolu 17, 30 , zvyšovanie hmotnos- ti 8, 30					
<i>Psychické poruchy</i>		abnormálne sny a nočné mory, samovra- žedné myšlienky a samovra- žedné správanie 20		somnam- bulizmus a ďalšie súvisiace stavy ako je rozpráva- nie počas spánku a poruchy príjmu potravy súvisiace so spánkom		
<i>Poruchy nervového systému</i>	závrat 4, 16, somnolencia 2, 16, bolesť hlavy, extrapyramí- dové príznaky 1,21	dyzartria	záchvat 1, syndróm nepokoj- ných nôh, tardívna dyskinéza 1,5, synkopa 4, 16 stav zmätenosti			
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>		tachykardia 4, palpitácie 23	predĺženie QT intervalu 1,12, 18,brady- kardia 32			kardiomyopa- tia, myokarditída
<i>Poruchy oka</i>		rozmazané videnie				
<i>Poruchy ciev</i>		ortostatická hypotenzia 4, 16		venózy trombo- emboliz- mus 1		mŕtvica 33
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		dyspnoe 23	rinitída			
<i>Poruchy gastrointesti- nálneho traktu</i>	sucho v ústach	zápcha, dyspepsia, vracanie 25	dysfágia 7	pankreati- tída 1, intestinál- na obštruk- cia/ileus		
<i>Poruchy pečene a žľazových ciest</i>		zvýšenie hladín sérovej alanínami-	zvýšenie hladín sérovej aspartát-	žltáčka 5, hepatitída		

		notransfe- rázy (ALT) ³ zvýšenie hladín gama – GT ³	aminotransf erázy (AST) ³			
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>					Angio- edém ⁵ , Stevensov- Johnso-nov syndróm ⁵	toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), lieková vyrážka s eozinofíliou a systémovými príznakmi (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), kožná vaskulitída
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>					rabdomyo- lýza	
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>			retencia moču			
<i>Stavy v gravidite, v šestonedelí a v perinatál- nom období</i>						novorode- necký syndróm z vysadenia
<i>Poruchy reprodukčné- ho systému a prsníkov</i>			sexuálna dysfunkcia	priapiz- mus, galaktorea, opuch prsníkov, men- štruačné poruchy		
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	symptómy súvisiace s vysadením lieku ^{1,9}	mierna asténia, periférny edém, podrážde- nosť, pyrexia		malígny neurolep- tický syndróm ¹ , hypoter- mia		
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>				zvýšenie kreatínfos-		

				fokinázy v krvi ¹⁴		
--	--	--	--	----------------------------------	--	--

- (1) Pozri časť 4.4.
- (2) Počas prvých dvoch týždňov liečby sa môže vyskytnúť ospalosť, ktorá zvyčajne pokračovaním liečby kvetiapiénom ustúpi.
- (3) U niektorých pacientov užívajúcich kvetiapiín dochádzalo k asymptomatickému zvýšeniu (posun od normálu k $\geq 3 \times$ HLN kedykoľvek) sérových transamináz (ALT, AST) alebo gamaglutamyltranspeptidázy. Zvýšené hodnoty sa pri pokračujúcej liečbe obvyčajne vrátili k normálu.
- (4) Kvetiapiín môže rovnako ako ďalšie antipsychotiká, ktoré spôsobujú blokádu α_1 -adrenergických receptorov, spôsobiť ortostatickú hypotenziu so závratom, tachykardiou a u niektorých pacientov so synkopou. Uvedené nežiaduce účinky sa vyskytujú najmä pri úvodnej titracii dávky (pozri časť 4.4).
- (5) Frekvencia týchto nežiaducich reakcií sa zistila len z údajov po uvedení na trh týkajúcich sa tabliet kvetiapiínu s okamžitým uvoľňovaním.
- (6) Hladina glukózy v krvi nalačno ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) alebo ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) po jedle aspoň v jednom prípade.
- (7) Zvýšený výskyt dysfágie pri užívaní kvetiapiínu 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 boli pozorované najčastejšie nasledovné symptómy z vysadenia: nespavosť, nauzea, bolesť hlavy, hnačka, vracanie, závrat a podráždenosť. Výskyt týchto príznakov významne ustúpil po 1 týždni od vysadenia 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) aspoň v jednom prípade.
- (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 $\leq 100 \times 10^9/l$ aspoň v jednom prípade.
- (14) Založené na hlásení nežiaducich udalostí z klinických skúšaní zvýšenia kreatínfosfokinázy v krvi nesúvisiacej s neuroleptickým malígnym syndrómom.
- (15) Hladiny prolaktínu (pacienti > 18 rokov): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) u mužov; > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ 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 QT posun od < 450 ms do ≥ 450 ms s ≥ 30 ms predĺžením. V placebom kontrolovaných klinických skúšaniach s kvetiapiénom bola priemerná zmena a početnosť pacientov, ktorí mali posun na klinicky významnú úroveň, podobná u kvetiapiínu a placeba.
- (19) Posun od > 132 mmol/l do < 132 mmol/l aspoň v jednom prípade.
- (20) V priebehu liečby kvetiapiénom alebo skoro po vysadení liečby boli hlásené prípady samovražedných myšlienok a samovražedného správania (pozri časti 4.4 a 5.1).
- (21) Pozri časť 5.1.
- (22) Znížený hemoglobín ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) u mužov, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) u žien aspoň jeden prípad sa vyskytol u 11 % kvetiapiénom liečených pacientov vo všetkých štúdiách, vrátane rozšírených nezaslepených štúdií. U týchto pacientov, priemerný maximálny pokles hemoglobínu kedykoľvek bol -1,50 g/dl.
- (23) Tieto hlásenia sa často vyskytovali pri tachykardii, závratoch, ortostatickej hypotenzii a /alebo podkladovom kardio/respiračnom ochorení.
- (24) Založené na posune z normálnej východiskovej k potenciálne klinicky významnej hodnote kedykoľvek vo všetkých skúškach. Posun v 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) Posun v počte neurofilov z východiskovej hodnoty $\geq 1,5 \times 10^9 /l$ na $< 0,5 \times 10^9 /l$ kedykoľvek počas liečby a u pacientov so ťažkou neutropéniou ($0,5 \times 10^9 /l$) a infekciou počas všetkých klinických skúšaní s kvetiapiénom (pozri časť 4.4).

(27) Založené na posune z normálnej východiskovej k potenciálne klinicky významnej hodnote kedykoľvek potom 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 potom 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 udalosti vo všetkých klinických štúdiách s kvetiapiénom.

(30) V klinických skúšaní sa zistilo u niektorých pacientov zhoršenie viac než jedného z metabolických faktorov: zmeny telesnej hmotnosti, hladiny glukózy v krvi a lipidov v krvi (pozri časť 4.4).

(31) Pozri časť 4.6.

(32) Môže 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 tieto nežiaduce účinky sa považujú za spoločné účinky pre túto triedu liečiv.

V súvislosti s liečbou kvetiapiénom sa hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reaction, SCAR), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej 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. Nasledujúca tabuľka súhrnne uvádza nežiaduce reakcie, ktorých výskyt je u detí a dospievajúcich (10 - 17 rokov) častejší v porovnaní s dospelými pacientmi alebo nežiaduce reakcie, ktoré sa u dospelých nezistili.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie u detí a dospievajúcich, súvisiace s liečbou kvetiapiénom, ktoré sa vyskytujú častejšie ako u dospelých, alebo nežiaduce účinky, 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 ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

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

- (1) Hladiny prolaktínu (pacienti < 18 rokov): > 20 ug/l (> 869,56 pmol/l) u mužov; > 26 ug/l (> 1130,428 pmol/l) u žien kedykoľvek. U menej ako 1 % pacientov bolo zvýšenie hladiny prolaktínu > 100 ug/l.
- (2) Na základe zmeny presahujúcej klinicky významné limity (upravené podľa kritérií Národných ústavov zdravia - National Institutes of Health) alebo zvýšenia > 20 mmHg pre systolický alebo > 10 mmHg pre diastolický tlak kedykoľvek v dvoch krátkodobých (3 až 6 týždňov) placebom kontrolovaných klinických skúšaniach u detí a dospievajúcich.
- (3) Poznámka: Frekvencia zodpovedá frekvencii pozorovanej u dospelých, ale podráždenosť môže byť u detí a dospievajúcich spojená s odlišnými klinickými dôsledkami v porovnaní s dospelými.
- (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 anticholinergné účinky.

Predávkovanie môže spôsobiť predĺženie QT intervalu, záchvaty, epileptický stav, rabdomyolýzu, respiračnú depresiu, retenciu moču, zmätenosť, delírium, a/alebo nepokoj, stratu vedomia a smrť.

U pacientov s už existujúcim ťažkým kardiovaskulárnym ochorením môže existovať zvýšené riziko účinkov z predávkovania (pozri časť 4.4 Ortostatická hypotenzia).

Liečba predávkovania

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

Podľa publikovanej literatúry pacienti s delíriom a nepokojom a zjavným anticholinergným syndrómom môžu byť liečení fyzostigmínom v dávke 1-2 mg (za kontinuálneho monitorovania EKG). Neodporúča sa to ako štandardná liečba z dôvodu potenciálneho negatívneho účinku fyzostigmínu na vodivosť srdca. Fyzostigmín sa môže použiť, ak nie sú odchýlky na EKG. Fyzostigmín sa nesmie používať v prípade dysrytmie, akéhokoľvek stupňa blokády srdca alebo rozšíreného QRS komplexu.

Hoci prevencia absorpcie nadmernej dávky nebola preskúmaná, môže sa zvážiť výplach žalúdka pri ťažkej otrave a ak je to možné, výplach sa má vykonať v priebehu jednej hodiny od požitia dávky. Má sa zvážiť aj 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 zhoršiť hypotenziu v nastavení kvetiapiénom vyvolanej alfa blokády.

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 esmerovanie manažmentu pacienta sa odporúča vhodná diagnostická zobrazovacia

metóda. Pri odstraňovaní bezoárov nemusí byť účinný bežný výplach žalúdka kvôli gumovitej lepkavej konzistencii masy. V niektorých prípadoch sa úspešne vykonalo endoskopické odstránenie farmakobezoáru.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antipsychotiká; diazepíny, oxazepíny a tiazepíny.
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 serotonínovým (5HT₂) a k dopamínovým D₁ a D₂ receptorom v mozgu. Klinické antipsychotické vlastnosti kvetiapínu v porovnaní s typickými antipsychotikami a jeho slabý nežiaduci extrapyramídový účinok (EPS) sa pripisujú práve kombinácii receptorového antagonizmu s vyššou selektivitou pre 5HT₂ oproti D₂. Kvetiapín a norkvetiapín majú nevýraznú afinitu k benzodiazepínovým receptorom, ale 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 čiastočný agonistický účinok na 5HT_{1A} miesta, ktoré sú spôsobené kvetiapínom, môžu prispievať k predĺženému terapeutickému účinku kvetiapínu ako antidepresíva.

Farmakodynamické účinky:

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

V predklinických testoch určených na odhadnutie extrapyramídového syndrómu sa kvetiapín nepodobá typickým antipsychotikám, má profil atypického antipsychotika. Pri dlhodobom podávaní kvetiapínu nevzniká hypersenzitivita dopamínových D₂ receptorov. Pri podávaní dávok, ktoré dostatočne blokujú D₂ receptory dochádza len k slabej katalepsii. Kvetiapín má pri dlhodobom podávaní selektívny účinok na limbický systém, pretože blokuje depolarizáciu mezolimbických neurónov, nepôsobí však na nigrostriálne dopaminergné neuróny. Pri akútnom a chronickom podávaní opiciam rodu *Cebus*, po predchádzajúcej senzibilizácii haloperidolom alebo bez neho, vykazuje kvetiapín minimálnu tendenciu k vyvolaniu dystonických reakcií (pozri časť 4.8).

Klinická účinnosť:

Schizofrénia

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

V placebom kontrolovanom skúšaní bola hlavným ukazovateľom zmena z východiskovej hodnoty na koncovú v celkovom PANSS skóre (Positive and Negative Symptom Scale). Užívanie kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním v dávkach 400 mg/deň, 600 mg/deň a 800 mg/deň bolo spojené so štatisticky významným zlepšením psychotických symptómov v porovnaní s placebom. Výraznejší efekt sa pozoroval pri dávkach 600 mg a 800 mg ako pri dávke 400 mg. V 6-týždňovom aktívne

kontrolovanom klinickom skúšaní, pri ktorom sa pacientom menila liečba z kvetiapínu s okamžitým uvoľňovaním na kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním, bolo hlavným cieľom zistiť percento pacientov s nedostatočným terapeutickým účinkom, t.j. ktorí prerušili liečbu kvôli jej nedostatočnému efektu alebo u ktorých sa celkové PANSS skóre zvýšilo o 20 % alebo viac od randomizácie po niektorú z monitorovacích návštev. U pacientov stabilizovaných pri liečbe kvetiapínom s okamžitým uvoľňovaním v dávke 400 až 800 mg bola účinnosť liečby zachovaná, keď sa pacientom zmenila liečba na ekvivalentnú dennú dávku kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním podávanú raz denne.

V dlhodobom skúšaní u stabilizovaných schizofrenikov, liečených udržiavacími dávkami kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním počas 16 týždňov sa kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním ukázal byť účinnejší pri prevencii relapsov v porovnaní s placebom. Odhadované riziko relapsu po 6 mesiacoch liečby bolo 14,3 % pre skupinu pacientov liečených kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní so 68,2 % u pacientov užívajúcich placebo. Priemerná dávka bola 669 mg. Počas liečby kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním v trvaní do 9 mesiacov (v priemere 7 mesiacov) sa neobjavili žiadne ďalšie nálezy týkajúce sa bezpečnosti lieku. Počet hlásení nežiaducich udalostí týkajúcich sa EPS a zvyšovania hmotnosti sa pri dlhobehnej liečbe kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním nezvýšil.

Bipolárna porucha

V dvoch klinických štúdiách sa ukázalo, že kvetiapín je v monoterapii účinnejší ako placebo v liečbe stredne ťažkých až ťažkých foriem manických epizód, čo sa týka znižovania manických príznakov po 3 a 12 týždňoch liečby. Účinnosť kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním bola signifikantne preukázaná v porovnaní s placebom v ďalšom 3-týždňovom skúšaní. Kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním sa podával v dávkach od 400 do 800 mg/deň, priemerná dávka bola približne 600 mg/deň. Údaje o kvetiapíne v kombinácii s divalproexom alebo s lítiom po 3 a 6 týždňoch liečby pri stredne ťažkých až ťažkých formách manických epizód sú obmedzené; avšak kombinovaná liečba sa dobre znášala. Výsledky preukázali aditívny účinok v 3. týždni. Druhá klinická skúška nepreukázala aditívny účinok v 6. týždni.

V klinickej štúdii u pacientov s depresívnymi epizódami v rámci bipolárnej poruchy I alebo bipolárnej poruchy II, ukázalo podanie 300 mg/deň kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním vyššiu účinnosť v znížení celkového skóre MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) ako placebo.

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

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

V dvoch klinických skúšaniach zameraných na prevenciu recidívy sa porovnávala účinnosť kvetiapínu v kombinácii so stabilizátormi nálady u pacientov s manickými, depresívnymi alebo zmiešanými epizódami. Kombinácia s 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 s predĺženým uvoľňovaním oproti placebo súbežne podávanému s kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním u dospelých pacientov s akútnou mániou bol rozdiel v priemernom zlepšení YMRS medzi skupinou s pridaným lítiom a skupinou s pridaným placebom 2,8 bodu a rozdiel v percente pacientov

odpovedajúcich na liečbu (definované ako 50 % zlepšenie YMRS z východiskovej hodnoty) bolo 11 % (79 % v skupine s pridaným lítiom oproti 68 % v skupine s pridaným placebom).

Jedno dlhodobé klinické skúšanie (až do 2 rokov liečby) zamerané na hodnotenie prevencie recidívy u pacientov s manickými, depresívnymi alebo zmiešanými epizódami preukázalo lepší účinok kvetiapínu v porovnaní s placebom, čo sa týka predĺženia času do recidívy ktorejkoľvek z náladových epizód (manickej, zmiešanej alebo depresívnej) u pacientov s bipolárnou poruchou typu I. Počet pacientov s náladovými epizódami bol 91 (22,5 %) v skupine s kvetiapínom, 208 (51,5 %) v placebovej skupine a 95 (26,1 %) v skupine liečenej lítiom. U pacientov, ktorí odpovedali na kvetiapín, keď sa porovnávala pokračujúca liečba kvetiapínom zmenená na liečbu lítiom, výsledky dokazujú, že zmena na liečbu lítiom nesúvisí so zvýšením času do recidívy náladových epizód.

Veľké depresívne epizódy v rámci veľkej depresívnej poruchy (MDD)

V dvoch krátkotrvajúcich klinických skúšaniach (6 týždňov) boli zaradení pacienti s nedostatočnou odpoveďou aspoň na jedno antidepresívum. Kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním 150 mg/deň a 300 mg/deň podávaný ako prídavná liečba k pokračujúcej liečbe antidepresívami (amitriptylínom, bupropiónom, citalopramom, duloxetínom, escitalopramom, fluoxetínom, paroxetínom, sertralínom alebo venlafaxínom) bol v porovnaní s monoterapiou antidepresívami lepší v znižovaní depresívnych príznakov na základe zlepšenia v MADRS celkovom skóre (priemerná zmena LS vs placebo 2 – 3,3 bodu).

Dlhodobá účinnosť a bezpečnosť u pacientov s veľkou depresívnou poruchou sa nehodnotila ako prídavná liečba, ale dlhodobá účinnosť a bezpečnosť sa hodnotila u dospelých pacientov ako monoterapia (pozri nižšie).

Nasledujúce skúšky sa vykonali s kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním ako monoterapia, hoci kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním je určený iba na použitie ako prídavná liečba:

V troch zo štyroch krátkodobých (do 8 týždňov) skúšaní monoterapie u pacientov s veľkou depresívnou poruchou sa ukázalo, že kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním 50 mg, 150 mg a 300 mg/deň je účinnejší ako placebo v redukovani depresívnych symptómov merateľných zlepšením v MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) celkovom skóre (priemerná zmena LS vs placebo 2 – 4 body).

V klinickom skúšaní monoterapie zameranom na prevenciu relapsu boli pacienti s depresívnymi epizódami stabilizovaní otvorenou liečbou kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním najmenej počas 12 týždňov randomizovaní na kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne alebo placebo počas 52 týždňov. Priemerná dávka kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním počas fázy randomizácie bola 177 mg/deň. Výskyt recidív u pacientov liečených kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním bol 14,2 % a u pacientov dostávajúcí placebo 34,4 %.

V krátkotrvajúcom (9 týždňov) skúšaní u starších pacientov bez známk demencie (vek 66 až 89 rokov) s veľkou depresívnou poruchou kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním flexibilne dávkovaný v rozpätí 50 mg až 300 mg denne preukázal lepšiu účinnosť ako placebo v znižovaní depresívnych symptómov na základe zlepšenia v MADRS celkovom skóre (priemerná zmena LS vs placebo –7,54). V tomto skúšaní pacienti randomizovaní na kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním užívali 50 mg/deň (1. až 3. deň), dávka sa mohla zvýšiť na 100 mg/deň (4. deň), 150 mg/deň (8. deň) až na 300 mg/deň v závislosti od klinickej odozvy a znášanlivosti. Priemerná dávka kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním bola 160 mg/deň. Okrem výskytu extrapyramídových symptómov (pozri časť 4.8 a „Klinická bezpečnosť“ nižšie) bola znášanlivosť kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne u starších pacientov porovnateľná ako u dospelých pacientov (vo veku 18 - 65 rokov). Podiel randomizovaných pacientov vo veku nad 75 rokov predstavoval 19 %.

Klinická bezpečnosť:

V krátkotrvajúcich placebom kontrolovaných klinických skúšaniach týkajúcich sa schizofrénie a bipolárnej mánie bol združený výskyt extrapyramídových príznakov podobný ako u placeba

(schizofrénia: 7,8 % pre kvetiapín a 8,0 % pre placebo; bipolárna mánia: 11,2 % pre kvetiapín a 11,4 % pre placebo). Vyšší výskyt extrapyramídových symptómov sa pozoroval u pacientov liečených kvetiapínom v porovnaní s tými, ktorí sa liečili placebom v krátko trvajúcich placebom kontrolovaných klinických skúšaniach s veľkou depresívnou poruchou a s bipolárnou depresiou. V krátkotrvajúcich placebom kontrolovaných klinických skúšaniach bipolárnej depresie bol združený výskyt extrapyramídových príznakov 8,9 % pre kvetiapín a 3,8 % pre placebo. V krátkotrvajúcich placebom kontrolovaných klinických skúšaniach s monoterapiou týkajúcich sa veľkej depresívnej poruchy bol združený výskyt extrapyramídových príznakov 5,4 % pre kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním a 3,2 % pre placebo. V krátkotrvajúcom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní s monoterapiou u starších pacientov s veľkou depresívnou poruchou bol združený výskyt extrapyramídových príznakov 9,0 % pre kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním a 2,3 % pre placebo. V prípade bipolárnej depresie a rovnako v prípade veľkej depresívnej poruchy výskyt jednotlivých nežiaducich udalostí (napr. akatízie, extrapyramídovej poruchy, tremoru, dyskíniezie, dystónie, nepokoja, mimovoľných svalových kontrakcií, psychomotorickej hyperaktivity a svalovej rigidity) v žiadnej zo skupín liečby nepresahoval 4 %.

V krátkotrvajúcich placebom kontrolovaných štúdiách, fixná dávka (50 mg/deň až 800 mg/deň) (v rozpätí od 3 do 8 týždňov), bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti u pacientov liečených kvetiapínom v rozmedzí od 0,8 kg na 50 mg dennej dávky až 1,4 kg na 600 mg dennej dávky (s nižším prírastkom na 800 mg dennej dávky), v porovnaní s 0,2 kg u pacientov užívajúcich placebo. Percento pacientov liečených kvetiapínom, ktorí získali ≥ 7 % prírastku telesnej hmotnosti, bolo v rozmedzí od 5,3 % na 50 mg dennej dávky až 15,5 % na 400 mg dennej dávky (s nižším prírastkom pre 600 a 800 mg dennej dávky) oproti 3,7 % u pacientov užívajúcich placebo.

Šesťtýždňová randomizovaná štúdia s lítiom súbežne podávaným s kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním oproti placebo súbežne podávanému s kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním u dospelých pacientov s akútnou mániou naznačila, že kombinácia kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním s lítiom vedie k častejším nežiaducim udalostiam (63 % oproti 48 % v kombinácii kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním s placebom). Výsledky hodnotenia bezpečnosti ukázali zvýšenú incidenciu extrapyramídových príznakov hlásených u 16,8 % pacientov v skupine s pridaným lítiom a 6,6 % v skupine s pridaným placebom, z ktorých väčšina pozostávala z tremoru hláseného u 15,6 % pacientov v skupine s pridaným lítiom a u 4,9 % v skupine s pridaným placebom. Incidencia somnolencie bola vyššia v skupine kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním s pridaným lítiom (12,7 %) v porovnaní so skupinou kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním s pridaným placebom (5,5 %). Navyše väčšie percento pacientov liečených v skupine s pridaným lítiom (8 %) zaznamenalo zvýšenie hmotnosti (≥ 7 %) na konci liečby v porovnaní s pacientmi v skupine s pridaným placebom (4,7 %).

Dlhodobejšie štúdie prevencie relapsu mali otvorenú liečbu (od 4 do 36 týždňov), počas ktorej boli pacienti liečení kvetiapínom, nasledované randomizovaním obdobia bez liečby, počas ktorého boli pacienti randomizovaní do skupín kvetiapínu alebo placeba. 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 so základnou hodnotou v otvorenej liečbe. U pacientov, ktorí boli randomizovaní do skupiny placeba, 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 so základnou hodnotou v otvorenej liečbe.

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

Vo všetkých krátkotrvajúcich placebom kontrolovaných monoterapeutických klinických skúšaniach u pacientov s východiskovým počtom neutrofilov $\geq 1,5 \times 10^9/l$ bola incidencia minimálne jedného prípadu posunu počtu neutrofilov na $< 1,5 \times 10^9/l$ u pacientov liečených kvetiapínom 1,9 %, v porovnaní s pacientami užívajúcimi placebo 1,5 %. Výskyt posunu na $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ bol rovnaký (0,2 %) u pacientov liečených kvetiapínom ako aj u pacientov liečených placebom.

Vo všetkých klinických skúšaníach (placebom kontrolovaných, otvorených, aktívne kontrolovaných) u pacientov s východiskovým počtom neutrofilov $\geq 1,5 \times 10^9/l$ incidencia minimálne jedného prípadu posunu počtu neutrofilov na $< 1,5 \times 10^9/l$ bola 2,9 % a na $< 0,5 \times 10^9/l$ u pacientov liečených kvetiapiénom bola 0,21 %.

Liečba kvetiapiénom bola spojená so znížením hladín hormónov štítnej žľazy súvisiacich s dávkou. Incidencia posunu v TSH bola 3,2 % pre kvetiapiín oproti 2,7 % pre placebo. Incidencia recipročných, potenciálne klinicky významných posunov oboch T_3 alebo T_4 a TSH v týchto štúdiách bola zriedkavá a pozorované zmeny hladín hormónov štítnej žľazy nesúviseli s klinickou symptomatickou hypotyreózou. Redukcia celkového a voľného T_4 bola najväčšia počas prvých šiestich týždňov liečby kvetiapiénom, v priebehu dlhodobej liečby nedošlo k jeho ďalšej redukcii. V približne 2/3 všetkých prípadov vysadenie liečby kvetiapiénom spôsobilo návrat celkového a voľného T_4 na pôvodné hodnoty, bez ohľadu na dobu trvania liečby.

Katarakta/zákal šošovky

V klinickom skúšaní hodnotiacom kataraktogénny potenciál kvetiapiínu (200 – 800 mg/deň) voči risperidónu (2 – 8 mg/deň) u pacientov so schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou nebolo percento pacientov so zvýšeným stupňom zákalu šošovky vyššie u kvetiapiínu (4 %) v porovnaní s risperidónom (10 %), u pacientov s expozíciou minimálne 21 mesiacov.

Pediatrická populácia

Klinická účinnosť

Účinnosť a bezpečnosť kvetiapiínu bola sledovaná v 3-týždňovom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní týkajúcom sa liečby mánie (n = 284 pacientov z USA vo veku 10 až 17 rokov). Približne 45 % populácie pacientov malo ďalšiu diagnózu ADHD. Okrem toho sa vykonalo 6-týždňové placebom kontrolované skúšanie u pacientov so schizofréniou (n = 222, vek 13 až 17 rokov). V oboch skúšaníach boli vyradení pacienti, ktorí neodpovedali na kvetiapiín. Liečba kvetiapiénom sa začala dávkou 50 mg/deň, 2. deň sa dávka zvýšila na 100 mg/deň a potom bola dávka titrovaná na cieľovú dávku (mánie 400 – 600 mg/deň; schizofrénia 400 – 800 mg/deň) so zvyšovaním o 100 mg/deň a podávala sa denne v dvoch alebo troch rozdelených dávkach.

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

V skúšaní týkajúcom sa schizofrénie bol rozdiel priemernej zmeny LS od východiskovej hodnoty v celkovom skóre PANSS (aktívna liečba mínus placebo) - 8,16 pre kvetiapiín 400 mg/deň a - 9,29 pre kvetiapiín 800 mg/deň. Ani režim s nízkou dávkou (400 mg/deň), ani režim s vysokou dávkou (800 mg/deň) kvetiapiínu 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 kontrolovanej klinickej štúdii s kvetiapiénom s predĺženým uvoľňovaním v monoterapii u detí a dospievajúcich (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 kvetiapiénom opísaných vyššie bola frekvencia EPS v aktívnom ramene vs. placebo 12,9 % vs. 5,3 % v skúšaní so schizofréniou, 3,6 % vs. 1,1 % v skúšaní s bipolárnou mániou a 1,1 % vs. 0 % v skúšaní s bipolárnou depresiou. Frekvencia nárastu hmotnosti

$\geq 7\%$ v porovnaní s východiskovou hodnotou bola v aktívnom ramene vs. placebo 17 % vs. 2,5 % v skúšaníach so schizofréniou a bipolárnou mániou a 13,7 % vs. 6,8 % v skúšaní s bipolárnou depresiou. Frekvencia príhod súvisiacich so samovraždou bola v aktívnom ramene vs. placebo 1,4 % vs. 1,3 % v skúšaní so schizofréniou, 1,0 % vs. 0 % v skúšaní s bipolárnou mániou a 1,1 % vs. 0 % v skúšaní s bipolárnou depresiou. Počas predĺženej poliečebnej sledovacej fázy štúdie s bipolárnou depresiou boli dve dodatočné udalosti 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. Zvýšenie krvného tlaku sa hlásilo v pediatrickej populácii a zvýšená chuť do jedla, extrapyramídové príznaky a zvýšenie sérových hladín prolaktínu sa hlásili častejšie u pediatrických pacientov ako u dospelých (pozri časti 4.4 a 4.8).

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Kvetiapín sa po perorálnom podaní dobre vstrebáva. Kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním dosahuje maximálne plazmatické koncentrácie kvetiapínu a norkvetiapínu približne 6 hodín po podaní (T_{max}). Maximálne molárne koncentrácie aktívneho metabolitu norkvetiapínu v rovnovážnom stave predstavujú 35 % koncentrácie kvetiapínu.

Farmakokinetika kvetiapínu a norkvetiapínu je lineárna a dávkovo úmerná pre dávky do 800 mg podané raz denne. Plocha pod krivkou časovej závislosti plazmatickej koncentrácie (AUC) pre kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním podávaný raz denne je ekvivalentná s údajmi pre rovnakú celkovú dennú dávku kvetiapínium-fumarátu s okamžitým uvoľňovaním, podávaného dvakrát denne. Maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) je však o 13 % nižšia v rovnovážnom stave. AUC pre metabolit norkvetiapín je o 18 % nižšia pre kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s kvetiapínom s okamžitým uvoľňovaním.

V štúdií, ktorá skúma vplyv potravy na biologickú dostupnosť kvetiapínu, bolo zistené u kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním pri vysokom obsahu tuku v potrave štatisticky významné zvýšenie C_{max} približne o 50 % a AUC približne o 20 %. Nemožno vylúčiť, že účinok jedla s vysokým podielom tuku na liekovú formu môže byť väčší. Pre porovnanie, ľahké jedlo nemá významný vplyv na C_{max} alebo AUC kvetiapínu. Odporúča sa, aby sa kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním užíval raz denne bez jedla.

Distribúcia

Približne 83 % kvetiapínu sa viaže na plazmatické proteíny.

Biotransformácia

Kvetiapín sa metabolizuje intenzívne 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. Norkvetiapín sa tvorí a vylučuje najmä pomocou CYP3A4.

Kvetiapín a niekoľko jeho metabolitov (vrátane norkvetiapínu) sú slabými inhibítormi ľudského cytochrómu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4 v podmienkach *in vitro*. *In vitro* CYP inhibícia bola pozorovaná iba v koncentráciách približne 5 až 50-krát vyšších, ako sú koncentrácie dosiahnuté u človeka pri dávke v rozmedzí od 300 do 800 mg denne. Na základe výsledkov týchto prác *in vitro* je

nepravdepodobné, že by súbežné podávanie kvetiapínu a iných liečiv viedlo ku klinicky významnej liekovej inhibícii metabolizmu druhého lieku, ktorý je tiež sprostredkovaný cytochrómom P450. Na základe skúšok na zvieratách sa zdá, že kvetiapín môže indukovať enzýmy cytochrómu P450. V špecifickej interakčnej štúdii so psychotickými pacientmi sa však nezistilo žiadne zvýšenie aktivity cytochrómu P450 po podaní kvetiapínu.

Eliminácia

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

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie:

Farmakokinetika kvetiapínu sa nelíši u mužov a žien.

Starší pacienti:

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

Pacienti s poruchou funkcie obličiek:

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene:

U osôb s poruchou funkciou pečene (kompenzovaná alkoholická cirhóza) je stredný klírens kvetiapínu v plazme asi o 25 % nižší. Keďže sa kvetiapín intenzívne metabolizuje v pečeni, očakávajú sa zvýšené plazmatické hladiny u pacientov s poškodením pečene. U týchto pacientov môže byť 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 62 % a 49 % u detí (vo veku 10 - 12 rokov) v tomto poradí a o 28 % a 14 % u dospievajúcich (vo veku 13 - 17 rokov) v porovnaní s dospelými.

Nie sú dostupné žiadne informácie pre kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním u detí a dospievajúcich.

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 folikulárných buniek, zníženie plazmatických hladín T₃, znížená koncentrácia hemoglobínu a zníženie počtu červených a bielych krviniek. U psov sa pozoroval zákal šošovky a katarakta (pre kataraktu/zákal šošovky pozri časť 5.1).

V štúdii skúmajúcej emryofetálnu toxicitu u králikov bol u plodov zvýšený výskyt karpálnej/tarzálnej flexúry. Tento účinok sa vyskytoval pri zjavných účinkoch na matku, ako je znížený prírastok na

hmotnosti. Tieto účinky boli zreteľné pri expozícii matky hladinami podobnými alebo mierne vyššími ako u ľudí pri maximálnej terapeutickej dávke. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy.

V štúdií skúmajúcej fertilitu u potkanov sa pozorovalo mierne zníženie fertility u samcov a pseudogravida, dlhšie obdobie pohlavného pokoja (diestrus), zvýšený prekoitálny interval a znížený pomer gravidít. Tieto účinky súvisia so zvýšenými hladinami prolaktínu a nie sú priamo relevantné pre ľudí z dôvodu druhových odlišností hormonálnej kontroly rozmnožovania.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro:

disperzia kopolyméru MA/EA 1:1, typ A
bezvodá laktóza
stearát horečnatý
kryštalická maltóza
mastenec

Obal:

disperzia kopolyméru MA/EA 1:1, typ A
trietyl-citrát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

HDPE fľaša

Čas použiteľnosti po prvom otvorení fľaše sa nemení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety s predĺženým uvoľňovaním sú balené v bielych nepriehľadných PVC/PCTFE-Al blistroch alebo bielych nepriehľadných HDPE fľašiach s detským bezpečnostným polypropylénovým skrutkovacím uzáverom a plastovým tesniacim krúžkom a sú vložené do škatule.

Veľkosti balenia - blistre: 10, 30, 50, 56, 60 a 100 tabliet.

Veľkosti balenia - fľaše: 60 a 120 tabliet.

Veľkosť balenia 120 tabliet je určená výhradne na nemocničné použitie a dispenzáciu dávky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Quetiapin Sandoz 200 mg: 68/0013/15-S
Quetiapin Sandoz 300 mg: 68/0014/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. januára 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. mája 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2026