

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Kventiax SR 50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Kventiax SR 150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Kventiax SR 200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Kventiax SR 300 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním
Kventiax SR 400 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 50 mg kvetiapínu (vo forme kvetiapínium-hemifumarátu).

150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 150 mg kvetiapínu (vo forme kvetiapínium-hemifumarátu).

200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 200 mg kvetiapínu (vo forme kvetiapínium-hemifumarátu).

300 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 300 mg kvetiapínu (vo forme kvetiapínium-hemifumarátu).

400 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 400 mg kvetiapínu (vo forme kvetiapínium-hemifumarátu).

Pomocné látky so známym účinkom

50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 119,44 mg laktózy a 8,44 mg sodíka.

150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 37,57 mg laktózy a 14,53 mg sodíka.

200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 50,09 mg laktózy a 19,38 mg sodíka.

300 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 75,15 mg laktózy a 29,06 mg sodíka.

400 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 14,73 mg laktózy a 23,46 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním

50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Biele až takmer biele, v tvare kapsuly, mierne bikonvexné, filmom obalené tablety so skosenými hranami, s vyrytou značkou 50 na jednej strane. Rozmery tablety: dĺžka je 16,2 mm a hrúbka je 4,0 – 5,2 mm.

150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Ružovooranžové, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety so skosenými hranami. Rozmery tablety: priemer je 10 mm a hrúbka je 4,6 – 6,0 mm.

200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Žltohnedé, oválne, bikonvexné, filmom obalené tablety. Rozmery tablety: dĺžka je 16 mm a hrúbka je 5,6 – 7,1 mm.

300 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Bledé hnedastožlté, bikonvexné, filmom obalené tablety v tvare kapsuly. Rozmery tablety: dĺžka je 19,1 mm a hrúbka je 5,9 – 7,4 mm.

400 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Biele až takmer biele, bikonvexné, filmom obalené tablety v tvare kapsuly, s vyrytou značkou 400 na jednej strane. Rozmery tablety: dĺžka je 18,7 – 19,5 mm a hrúbka je 5,5 – 7,1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kventiax SR je indikovaný na:

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

Na liečbu schizofrénie a stredne ťažkých až ťažkých foriem manických epizód v rámci bipolárnej poruchy sa má Kventiax SR podávať aspoň 1 hodinu pred jedlom. Liečba sa začína dennou dávkou 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.

Na liečbu veľkých depresívnych epizód v rámci bipolárnej poruchy

Kventiax SR 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 potvrdili, že je možné zväziť redukciiu dávky na 200 mg.

Na prevenciu rekurencie v rámci bipolárnej poruchy

Na prevenciu rekurencie manických, zmiešaných alebo depresívnych epizód v rámci bipolárnej poruchy pacienti, ktorí reagovali na akútnu liečbu bipolárnej poruchy Kventiaxom SR majú pokračovať v liečbe rovnakými dávkami lieku podávanými večer. Dávka Kventiaxu SR sa môže individuálne upraviť v závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti v rozmedzí 300 mg – 800 mg denne. Je dôležité, aby sa na udržiavaciu liečbu použila najnižšia účinná dávka .

Na prídavnú liečbu veľkých depresívnych epizód v rámci veľkej depresívnej poruchy (MDD)

Kventiax SR sa má užívať večer pred spaním. Denná dávka na začiatku liečby predstavuje 50 mg v 1. a 2. deň a 150 mg v 3. a 4. deň. V krátkotrvajúcich klinických skúšaniach týkajúcich sa prídavnej liečby sa antidepresívny účinok zaznamenal pri dávkach 150 mg a 300 mg/deň (s amitriptylínom, bupropiónom, citalopramom, duloxetínom, escitalopramom, fluoxetínom, paroxetínom, sertralínom a venlafaxínom – pozri časť 5.1) a 50 mg/deň v krátkotrvajúcich klinických skúšaniach v monoterapii. Pri vyšších dávkach je vyššie riziko nežiaducich účinkov. Z tohto dôvodu je potrebné, aby lekári zabezpečili použitie najnižších účinných dávok liečby začatím s 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 rozdelenými dávkami tabletami kvetiapínu s okamžitým uvoľňovaním, sa môže zmeniť liečba na Kventiax SR v ekvivalentnej celkovej dennej dávke podanej raz denne. Táto zmena si môže vyžadovať individuálnu úpravu dávkovania.

Starší pacienti

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

U starších pacientov s veľkými depresívnymi epizódami v rámci veľkej depresívnej poruchy sa má začať dávkou 50 mg/deň v 1. až 3. deň, zvýšenou na 100 mg 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

Použitie Kventiaxu SR sa neodporúča u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, nakoľko údaje o jeho používaní v tejto vekovej skupine sú nedostatočné. Dostupné údaje z klinických placebom kontrolovaných skúšaní, 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 Kventiax SR podávať so zvýšenou opatrnosťou pacientom so známou poruchou funkcie pečene, predovšetkým pri úvodnom stanovovaní dávky. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má začať liečba dávkou 50 mg/deň.

Dávka sa má zvyšovať o ďalších 50 mg/deň až do dosiahnutia účinnej dávky v závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti pacienta.

Spôsob podávania

Kventiax SR sa má užívať raz denne, bez jedla. Tablety sa prehltajú celé, nesmú sa deliť, žuť či drviť.

4.3 Kontraindikácie

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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

Pediatrická populácia

Kvetiapín sa neodporúča podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, vzhľadom na nedostatok údajov, ktoré by podporili použitie lieku v tejto vekovej skupine. V klinických skúšaniach s kvetiapiénom sa zistilo, že okrem známeho bezpečnostného profilu stanoveného u dospelých (pozri časť 4.8) sa u detí a dospievajúcich určité nežiaduce udalosti vyskytovali častejšie ako u dospelých (zvýšená chuť do jedla, zvýšenie hladín prolaktínu v sére, vracanie, rinitída a synkopa) alebo môžu mať rozdielne dôsledky pre deti a dospievajúcich (extrapyramídové symptómy a podráždenosť) a 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 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 sa dáva do súvislosti so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebaškodzovania a samovrážd (príhod súvisiacich so samovraždou). Toto riziko pretrváva až do dosiahnutia významnej remisie. Nakoľko k zlepšeniu nedochádza v prvých týždňoch liečby alebo v ďalších týždňoch, pacientov je potrebné starostlivo sledovať, až kým nedôjde k významnému zlepšeniu stavu. Klinická prax všeobecne poukazuje na to, že riziko samovráždy sa môže v počiatočných štádiách zlepšovania stavu zvyšovať. Okrem toho lekári majú zvážiť potenciálne riziko udalostí súvisiacich so samovraždou po náhlom ukončení liečby kvetiapiénom vzhľadom na rizikové faktory ochorenia, na ktoré boli liečení.

Iné psychické poruchy, na ktoré sa predpisuje kvetiapín, môžu tiež súvisieť so zvýšeným rizikom samovražedného správania. Okrem toho, takéto stavy môžu predstavovať komorbidity veľkých

depresívnych epizód. Preto je potrebné k pacientom liečeným na iné psychické poruchy pristupovať s rovnakou ostražitosťou ako k pacientom liečeným na veľké depresívne epizódy.

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

V krátko trvajúcich placebom kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov s veľkými depresívnymi epizódami v rámci bipolárnej poruchy sa pozorovalo u mladých dospelých pacientov (mladších ako 25 rokov), ktorí boli liečení kvetiapiénom, zvýšené riziko pokusov o samovraždu v porovnaní s tými, ktorí boli liečení placebom (3,0 % vs. 0 %, v uvedenom poradí). V klinických štúdiách u pacientov s veľkou depresívnou poruchou bol výskyt pokusov o samovraždu pozorovaný u mladých dospelých pacientov (mladších ako 25 rokov) 2,1 % (3/144) pri kvetiapíne a 1,3 % (1/75) u placeba. V populačnej retrospektívnej štúdii s kvetiapiénom, v liečbe pacientov so závažnou depresívnou poruchou sa zaznamenalo zvýšené riziko sebapoškodzovania a samovrážd u pacientov vo veku od 25 do 64 rokov, bez sebapoškodzovania v anamnéze, pri užívaní kvetiapínu s inými antidepresívami.

Metabolické riziko

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

Extrapiramídové symptómy (EPS)

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

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

Tardívna dyskinéza

Ak sa objavia prejavy a príznaky tardívnej dyskinézy, je potrebné zvážiť redukciu dávky alebo ukončenie liečby kvetiapiénom. Príznaky 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 príznakmi 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 príznaky nezlepšia a pokiaľ je to potrebné má sa zvážiť ukončenie liečby.

Ortostatická hypotenzia

Liečba kvetiapiénom súvisí s ortostatickou hypotenziou a s ňou spojeným závratom (pozri časť 4.8), čo sa rovnako ako somnolencia prejavuje v začiatočnom štádiu liečby s titráciou dávky. Týmto sa môže zvyšovať výskyt náhodných zranení (pádov), najmä u starších pacientov. 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 redukciu dávok alebo pomalšiu titráciu dávok.

Syndróm spánkového apnoe

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

Záchvaty

V kontrolovaných klinických skúšaniach nebol zistený rozdiel v incidencii záchvatov medzi pacientmi liečenými kvetiapiénom alebo placebom. Nie sú dostupné údaje o incidencii záchvatov u pacientov so záchvatovou poruchou v anamnéze. Tak ako u iných antipsychotík, odporúča sa venovať pozornosť pacientom, so záchvatmi v anamnéze (pozri časť 4.8).

Neuroleptický malígny syndróm

Neuroleptický malígny 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 treba terapiu kvetiapiénom prerušiť a začať vhodnú liečbu.

Sérotonínový syndróm

Súbežné podávanie Kventiaxu SR a iných sérotonínergických látok, ako sú inhibítory MAO, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (*Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*, SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (*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. Príznaky sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnu nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne príznaky.

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

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 niekoľko prvých 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: preexistujúci nízky počet bielych krviniek (white blood cell count, WBC) a neutropénia vyvolaná liekmi v anamnéze. Niektoré prípady sa však vyskytli u pacientov bez preexistujúcich rizikových faktorov.

Liečba kvetiapínom sa má prerušiť u pacientov s počtom neutrofilov $< 1,0 \times 10^9/l$. U týchto pacientov je potrebné sledovať príznaky a 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/príznakov, ktoré sa zhodujú s agranulocytózou alebo infekciou (napr. horúčka, slabosť, letargia alebo bolesť v hrdle), kedykoľvek počas liečby kvetiapínom. U týchto pacientov je potrebné rýchlo vyšetriť počet WBC a absolútny počet neutrofilov (absolute neutrophil count – ANC), a to najmä v prípade chýbajúcich predisponujúcich faktorov.

Anticholinergické (muskarínové) účinky

Norkvetiapín, aktívny metabolit kvetiapínu, 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 anticholinergickým účinkom a pri predávkovaní. Kvetiapín sa má používať s opatnosťou u pacientov užívajúcich lieky s anticholinergickými (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 pečenej enzýmov, akými sú karbamazepín alebo fenytoín sa značne znižuje plazmatická koncentrácia kvetiapínu, čo môže ovplyvniť účinnosť terapie kvetiapínom. Pacientom, ktorí užívajú induktory pečenej enzýmov, je možné nasadiť liečbu kvetiapínom iba v tom prípade, ak prínos liečby prevýši možné riziko z vysadenia induktora pečenej enzýmov. Je dôležité, aby akákoľvek zmena v liečbe induktorom bola postupná, niekedy je potrebné zameniť induktor za liek neindukujúci pečenej enzýmy (napr. valproát sodný).

Telesná hmotnosť

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

Hyperglykémia

Zriedkavo sa zaznamenalo, že počas liečby kvetiapínom sa vyskytla hyperglykémia a/alebo rozvoj alebo exacerbácia diabetu ojedinele s ketoacidózou alebo kómou, vrátane prípadov končiacich fatálne (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch sa zaznamenal predchádzajúci nárast telesnej hmotnosti, ktorý môže byť predisponujúcim faktorom. Vhodné klinické sledovanie sa odporúča v súlade s využitím odporúčaní týkajúcich sa antipsychotík. Je potrebné, aby pacienti užívajúci antipsychotiká, vrátane kvetiapínu, boli sledovaní na prejavy a príznaky hyperglykémie (akými sú polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť) a pacienti s diabetom mellitus alebo s rizikovými faktormi pre diabetes mellitus majú byť pravidelne sledovaní z hľadiska zhoršenia kontroly glukózy. Telesná hmotnosť sa má pravidelne sledovať.

Lipidy

V klinických skúšaní s kvetiapínom sa pozorovalo zvýšenie 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 a zváženia lekára.

Predĺženie QT intervalu

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

Kardiomyopatia a myokarditída

V klinických skúšaní 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 kvetiapínom.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

Závažné kožné nežiaduce reakcie (*Severe Cutaneous Adverse Reaction*, SCAR), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (AGEP), multiformného erytému (EM) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne, boli veľmi zriedkavo hlásené pri liečbe kvetiapínom. SCAR sa bežne prejavujú jedným alebo viacerými nasledujúcimi príznakmi: rozsiahla kožná vyrážka, ktorá môže svrbieť alebo môže byť s pustulami, exfoliatívna dermatitída, horúčka, lymfadenopatia a možná eozinofília alebo neutrofilia. Väčšina týchto reakcií sa objavila do 4 týždňov od začiatku liečby kvetiapínom, niektoré reakcie DRESS sa vyskytli do 6 týždňov od začiatku liečby kvetiapínom. Ak sa objavia príznaky a prejavy naznačujúce tieto závažné kožné reakcie, kvetiapín sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba.

Ukončenie liečby

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

Starší pacienti so psychózou vzniknutou v súvislosti s demenciou

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

Pri liečbe niektorými atypickými antipsychotikami v randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických skúšaní populácie s demenciou sa pozoroval približne 3-násobne zvýšené riziko cerebrovaskulárnych nežiaducich udalostí. Mechanizmus tohto zvýšeného rizika nie je známy. Zvýšené riziko sa nedá vylúčiť ani pri iných antipsychotikách alebo pri inej populácii pacientov. Pri podávaní kvetiapínu pacientom s rizikovými faktormi pre vznik cievnej mozgovej príhody je potrebná zvýšená opatrnosť.

Pri metaanalýze atypických antipsychotík bolo zaznamenané, že starší pacienti so psychózou vzniknutou v súvislosti s demenciou majú zvýšené riziko úmrtia v porovnaní s placebom. V dvoch 10-týždňových placebom kontrolovaných štúdiách s kvetiapínom v rovnakej populácii pacientov (n = 710; priemerný vek: 83 rokov; vekové rozpätie: 56 – 99 rokov) bola incidencia mortality u pacientov liečených kvetiapínom 5,5 % v porovnaní s 3,2 % v skupine pacientov, ktorí dostávali placebo. Pacienti v tejto štúdii zomreli z rôznych príčin, ktoré sú obvyklé pre túto populáciu.

Starší pacienti s Parkinsonovou chorobou (PCH)/parkinsonizmom

V populačnej retrospektívnej štúdii s kvetiapínom v liečbe pacientov so závažnou depresívnou poruchou sa zaznamenalo zvýšené riziko úmrtia počas užívania kvetiapínu u pacientov vo veku > 65

rokov. Toto zistenie sa nezaznamenalo, keď boli vyňatí z analýzy pacienti s PCH. Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní kvetiapínu starším pacientom s PCH.

Dysfágia

Dysfágia (pozri časť 4.8) sa hlásila v súvislosti s kvetiapínom. Kvetiapín sa má používať s opatrnosťou u pacientov s rizikom aspiračnej pneumónie.

Zápcha a intestinálna obštrukcia

Zápcha predstavuje rizikový faktor pre intestinálnu obštrukciu. Zápcha a intestinálna obštrukcia sa hlásili v súvislosti s kvetiapínom (pozri časť 4.8). Tieto zahŕňali aj fatálne hlásenia u pacientov s vyšším rizikom intestinálnej obštrukcie, vrátane tých, ktorí užívali súbežne 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 kvetiapínom a majú sa prijať preventívne opatrenia.

Pankreatitída

V klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh bola hlásená pankreatitída. Z hlásení po uvedení lieku na trh vyplýva, že hoci nie pri všetkých, u mnohých pacientov boli prítomné faktory, o ktorých je známe, že sú spojené s rizikom vzniku pankreatitídy, ako je zvýšenie triglyceridov (pozri časť 4.4), žlčové kamene a konzumácia alkoholu.

Dodatočná informácia

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

Nesprávne používanie a zneužívanie

Boli hlásené prípady nesprávneho používania a zneužívania. Pri predpisovaní kvetiapínu pacientom s anamnézou zneužívania alkoholu alebo drog je potrebná opatrnosť.

Laktóza

Kventiax SR tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Tento liek obsahuje 8,44 mg sodíka v jednej tablete, zodpovedajúce 0,42 % odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelých podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO).

150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Tento liek obsahuje 14,53 mg sodíka v jednej tablete, zodpovedajúce 0,73 % odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelých podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO).

200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Tento liek obsahuje 19,38 mg sodíka v jednej tablete, zodpovedajúce 0,97 % odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelých podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO).

300 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Tento liek obsahuje 29,06 mg sodíka v jednej tablete, zodpovedajúce 1,45 % odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelých podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO).

400 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Tento liek obsahuje 23,46 mg sodíka v jednej tablete, zodpovedajúce 1,17 % odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelých podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO).

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 a s alkoholom.

Kvetiapín sa má používať s opatrnosťou v kombinácii so sérotonergickými liekmi, ako sú inhibítory MAO, SSRI, SNRI alebo tricyklické antidepresíva, pretože riziko vzniku sérotonínového syndrómu, potenciálne život ohrozujúceho stavu, je vyššie (pozri časť 4.4).

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

Na metabolizme kvetiapínu sprostredkovanom cytochrómom P450 (CYP450) sa primárne podieľa enzým CYP3A4. V interakčnej štúdii so zdravými dobrovoľníkmi, kvetiapín (dávkovanie po 25 mg) súbežne podávaný s ketokonazolom, CYP3A4 inhibítorom, spôsobil 5- až 8-násobné zvýšenie AUC kvetiapínu. Preto je kontraindikované súbežné podávanie kvetiapínu a inhibítorov CYP3A4. Takisto sa neodporúča konzumovať grapefruitovú šťavu počas liečby kvetiapínom.

V klinických skúškach zameraných na sledovanie farmakokinetiky, v ktorých sa podávali opakované dávky kvetiapínu pred a počas liečby karbamazepínom (známy induktor 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 %. Pacientom, ktorí užívajú induktory pečenevých enzýmov, sa má podávať kvetiapín iba v tom prípade, ak prínos liečby prevýši možné riziko z vysadenia induktora pečenevých enzýmov. Je dôležité, aby akákoľvek zmena v liečbe induktorom bola postupná, niekedy je potrebné zameniť induktor za liek neindukujúci pečenevé enzýmy (napr. valproát sodný) (pozri časť 4.4).

Farmakokinetika kvetiapínu nie je významne ovplyvnená pri súbežnom podávaní antidepresív - imipramínu (známy inhibítor 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 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 sa pozorovala vyššia incidencia extrapyramídových príhod (zvlášť tremor), somnolencie a zvyšovania hmotnosti v skupine s pridaným lítiom v porovnaní so skupinou s pridaným placebo (pozri časť 5.1).

Pri súbežnom podávaní valproátu sodného a kvetiapínu farmakokinetika oboch látok nebola klinicky významne ovplyvnená. Retrospektívna štúdia u pediatrických pacientov, 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

Stredne veľké množstvo publikovaných údajov od gravidných žien vystavených účinku lieku (t. j. v rozmedzí 300 – 1 000 výsledkov gravidity), vrátane jednotlivých hlásení a niektorých observačných štúdií, nenaznačuje zvýšené riziko malformácií v dôsledku liečby. Avšak, na základe všetkých dostupných údajov, nie je možné vyvodiť definitívny záver. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Preto sa má kvetiapín používať počas gravidity len v prípade, že prínosy liečby prevážia potenciálne riziká.

Tretí trimester

U novorodencov, ktorí boli počas tretieho trimestra gravidity vystavení antipsychotikám (vrátane kvetiapínu), existuje riziko vzniku nežiaducich účinkov vrátane extrapyramídových príznakov a/alebo syndrómu z vysadenia, ktoré sa môžu líšiť závažnosťou a dĺžkou pretrvávania. Boli hlásené prípady agitovanosti, hypertónie, hypotónie, trasu, somnolencie, respiračnej tiesne alebo problémov s výživou (kŕmením). Novorodenci majú byť preto starostlivo sledovaní.

Dojčenie

Na základe veľmi obmedzených údajov z publikovaných hlásení o vylučovaní kvetiapínu do ľudského materského mlieka, nebola miera vylučovania kvetiapínu pri terapeutických dávkach konzistentná. Vzhľadom na nedostatok spoľahlivých údajov sa má o ukončení dojčenia či ukončení liečby Kventiaxom SR rozhodnúť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku.

Fertilita

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

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami pri liečbe kvetiapínom ($\geq 10\%$) sú somnolencia, závrat, bolesť hlavy, sucho v ústach, príznaky súvisiace s vysadením lieku, zvýšenie hladín sérových triglyceridov, zvýšenie celkového cholesterolu (hlavne LDL-cholesterolu), zníženie hladiny HDL cholesterolu, zvyšovanie hmotnosti, zníženie hemoglobínu a extrapyramídové príznaky.

V súvislosti s liečbou kvetiapínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane Stevens-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Výskyt nežiaducich reakcií 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).

Frekvencie nežiaducich udalostí sú zoradené 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 (z dostupných údajov).

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie spojené s liečbou kvetiapínom

	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	pokles hemoglobínu ²²	leukopénia ^{1,28} , zníženie počtu neutrofilov, zvýšenie eozinofilov ²⁷	neutropénia ¹ , 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	zníženie voľných T ₃ ²⁴ , hypotyreóza ²¹		neprimeraná sekrécia antidiuretického hormónu	

		T ₃ ²⁴ , zvýšenie TSH ²⁴				
<i>Poruchy metabo- lizmu a výživy</i>	zvýšenie hladiny sérových triglyceri- dov ^{10, 30} zvýšenie celkového choleste- rolu (hlavne LDL- choleste- rolu) ^{11, 30} zníženie hladiny HDL choleste- rolu ^{17, 30} , zvyšova- nie hmotnos- ti ^{8, 30}	zvýšená chut' do jedla, zvýšenie glukózy v krvi až do hypergly- kemických hodnôt ^{6, 30}	hyponatriémia ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1,5} , zhoršenie existujúceho diabetu	metabolický syndróm ²⁹		
<i>Psychické poruchy</i>		abnormálne sny a nočné mory, samovra- žedné myšlienky a samovra- žedné správa- nie ²⁰		somnambu- lizmus a ďalšie súvisiace stavy ako je rozprávanie počas spánku a poruchy príjmu potravy súvisiace so spánkom		
<i>Poruchy nervového systému</i>	závrat ^{4,16} , somno- lencia ^{2,16} , bolesť hlavy, extrapyra- mídové príznaky ¹ , ²¹	dyzartria	záchvat kŕčov ¹ , syndróm nepokojných nôh, trádívna dyskinéza ^{1,5} , synkopa ^{4,16} , stav zmätenosti			
<i>Poruchy oka</i>		rozmazané videnie				
<i>Poruchy srdca a srdcovej</i>		tachykar- dia ⁴ , palpitá-	predĺženie QT intervalu ^{1,12,18} , bradykardia ³²			kardiomyo- patia, myokardití

činnosti		cie ²³				da
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 žlčových ciest		zvýšenie hladín sérovej alanín-aminotransferázy (ALT) ³ , zvýšenie hladín gama-GT ³	zvýšenie hladín sérovej aspartátaminotransferázy (AST) ³	žltáčka ⁵ , hepatitída		
Poruchy kože a podkožného tkaniva					angioedém ⁵ , Stevensov-Johnsonov syndróm ⁵	toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém, akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP), lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), kožná vaskulitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a					rabdomyolýza	

<i>spojivo- vého tkaniva</i>						
<i>Poruchy obličiek a močo- vých ciest</i>			retencia moču			
<i>Stavy v gravidite, všestone- delí a v perina- tálnom období</i>						novorode- necký syndróm z vysadenia ³¹
<i>Poruchy repro- dukčného systému a prsníkov</i>			sexuálna dysfunkcia	priapizmus, galaktorea, opuch prsníkov, menštruačné poruchy		
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	príznaky súvisiace s vysade- ním lieku ^{1,9}	ľahká asténia, periférny edém, podrážde- nosť, pyrexia		neuroleptic- ký malígny syndróm ¹ , hypotermia		
<i>Labora- tórne a funkčné vyšetrenia</i>				zvýšenie kreatínfosfo- kinázy v krvi ¹⁴		

- (1) Pozri časť 4.4.
- (2) Počas prvých dvoch týždňov liečby sa môže vyskytnúť ospalosť, ktorá zvyčajne pokračovaním liečby kvetiapiénom ustúpi.
- (3) U niektorých pacientov užívajúcich kvetiapín dochádzalo k asymptomatickému zvýšeniu (posun od normálu k $\geq 3 \times$ HLN kedykoľvek) sérových transamináz (ALT, AST) alebo gamaglutamyltranspeptidázy. Zvýšené hodnoty sa pri pokračujúcej liečbe obvyčajne vrátili k normálu.
- (4) Kvetiapín 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 postmarketingových údajov týkajúcich sa tabliet kvetiapínu s okamžitým uvoľňovaním.
- (6) Hladina glukózy v krvi nalačno ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/l) alebo ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) po jedle minimálne v jednom prípade.
- (7) Zvýšený výskyt dysfágie pri užívaní kvetiapínu v porovnaní s placebom bol pozorovaný len v klinických skúškaniach 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 skúškaniach zameraných na zhodnotenie príznakov súvisiacich s vysadením lieku sa najčastejšie vyskytovali tieto príznaky: 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 udalostí 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 pacientov, ktorí majú QTc od < 450 ms až ≥ 450 ms s ≥ 30 ms zvýšením. V placebom kontrolovaných klinických štúdiách liečby kvetiapiénom bolo zistené, že priemerná zmena a výskyt pacientov, u ktorých došlo k posunu na klinicky významnú hladinu, sú podobné v skupine s kvetiapiénom i s placebom.
- (19) Posun od > 132 mmol/l do ≤ 132 mmol/l aspoň v jednom prípade.
- (20) V priebehu liečby kvetiapiénom alebo skoro po vysadení liečby boli hlásené prípady samovražedných myšlienok a samovražedného správania (pozri časti 4.4 a 5.1)
- (21) Pozri časť 5.1
- (22) Znížený hemoglobín ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) u mužov; ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) u žien aspoň pri jednom vyšetrení sa vyskytol u 11 % kvetiapiénom liečených pacientov vo všetkých štúdiách, vrátane rozšírených nezaslepených štúdií.
U týchto pacientov bolo vždy priemerné maximálne zníženie hemoglobínu -1,50 g/dl.
- (23) Tieto hlásenia sa často vyskytovali pri tachykardii, závratoch, ortostatickej hypotenzii a /alebo 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 mIU/l kedykoľvek.
- (25) Na základe zvýšenej miery vracania u starších pacientov (≥ 65 rokov).
- (26) Na základe posunu v počte neutrofilov z východiskovej hodnoty $\geq 1,5 \times 10^9$ buniek/l na $< 0,5 \times 10^9$ buniek/l kedykoľvek počas liečby založené na frekvencii pacientov s ťažkou neutropéniou ($< 0,5 \times 10^9$ buniek/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 $> 1 \times 10^9$ 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 nežiaducej udalosti bradykardie a súvisiacich udalostí vo všetkých klinických štúdiách s kvetiapiénom.
- (33) Na základe retrospektívnej nerandomizovanej epidemiologickej štúdie.

Pri užívaní neuroleptík boli zaznamenané prípady predĺženia QT intervalu, komorovej arytmie, náhleho nevysvetliteľného úmrtia, zastavenia činnosti srdca a *torsades de pointes*. Spomenuté nežiaduce účinky sú pre túto skupinu liečiv (neuroleptiká) spoločné.

Pediatrická populácia

Tie isté nežiaduce reakcie, ktoré sú opísané vyššie u dospelých, je potrebné zvažovať v pediatrickej populácii. Nasledovná tabuľka súhrnne uvádza nežiaduce reakcie, ktorých výskyt je u pediatrických pacientov (vo veku 10 - 17 rokov) častejší v porovnaní s dospelými pacientmi alebo nežiaduce reakcie, 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 ($< 1/10\,000$).

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

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

- 1) Hladiny prolaktínu (pacienti vo veku < 18 rokov): $> 20\ \mu\text{g/l}$ ($> 869,56\ \text{pmol/l}$) u mužov; $> 26\ \mu\text{g/l}$ ($> 1130,428\ \text{pmol/l}$) u žien, kedykoľvek. Menej ako 1 % pacientov bolo zvýšenie hladiny prolaktínu $> 100\ \mu\text{g/l}$.
- 2) Na základe zmeny presahujúcej klinicky významné limity (prevzaté z kritérií National Institutes of Health) alebo zvýšenie $> 20\ \text{mmHg}$ pre systolický alebo $> 10\ \text{mmHg}$ pre diastolický tlak kedykoľvek v dvoch krátkodobých (3 až 6 týždňov) placebom kontrolovaných klinických skúšaniach u pediatrických pacientov.
- 3) Poznámka: Frekvencia je porovnateľná s frekvenciou zaznamenanou u dospelých, ale podráždenosť môže u pediatrických pacientov súvisieť 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

Príznaky

Vo všeobecnosti boli hlásené tie prejavy a príznaky, ktoré vyplývajú zo zdôrazneného známeho farmakologického účinku lieku, 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 závažným kardiovaskulárnym ochorením je zvýšené riziko výskytu príznakov predávkovania (pozri časť 4.4 Ortostatická hypotenzia).

Liečba predávkovania

Kvetiapín nemá špecifické antidotum. V prípade ťažkej intoxikácie je potrebné uvažovať o možnom použití viacerých liekov, odporúča sa intenzívna starostlivosť, vrátane zabezpečenia priechodnosti

dýchacích ciest, dostatočnej ventilácie, prísunu kyslíka, pravidelného sledovania a podpory kardiovaskulárneho systému.

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

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 pri súčasnej kvetiapínom vyvolanej alfa blokáde.

V prípade predávkovania kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním dochádza v porovnaní s predávkovaním kvetiapínom s okamžitým uvoľňovaním k spomaleniu maximálnej sedácie a maximálneho pulzu a predĺženiu času zotavenia.

V prípade predávkovania kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním sa hlásila tvorba žalúdočných bezoárov a na ďalšie usmernenie liečby pacienta sa odporúča vhodná diagnostická zobrazovacia metóda. Bežný výplach žalúdka nemusí byť účinný pri odstraňovaní bezoáru v dôsledku lepivej konzistencie hmoty pripomínajúcej žuvačku.

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 a oxepíny.
ATC kód: N05AH04.

Mechanizmus účinku

Kvetiapín je atypické antipsychotikum. Kvetiapín a aktívny ľudský plazmatický metabolit, norkvetiapín reagujú s celým radom neurotransmitterových receptorov. Kvetiapín a norkvetiapín majú afinitu k serotonínovým (5-HT₂) a k dopamínovým D₁ a D₂ receptorom v mozgu.

Klinické antipsychotické vlastnosti a jeho slabý extrapyramídový účinok (EPS) v porovnaní s typickými antipsychotikami sa pripisujú práve kombinácii receptorového antagonizmu s vyššou selektivitou pre 5-HT₂ oproti D₂. 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 možno vysvetliť anticholinergickými (muskarínovými) účinkami. Inhibícia NET a parciálne agonistické pôsobenie norkvetiapínu na 5-HT_{1A} miestach môže prispievať k terapeutického účinku kvetiapínu ako antidepresíva.

Farmakodynamické účinky

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

V predklinických testoch určených na vyvolanie extrapyramídového syndrómu sa kvetiapín nepodobá typickým antipsychotikám, má profil atypického antipsychotika. Pri dlhodobom podávaní kvetiapínu nevzniká hypersenzitivita dopamínových D₂ receptorov. Pri podávaní dávok, ktoré dostatočne blokujú D₂ receptory dochádza len k slabej katalepsii. Kvetiapín má pri dlhodobom podávaní selektívny účinok na limbický systém, pretože blokuje depolarizáciu mezolimbických neurónov, nepôsobí však na nigrostriatálne dopamínergické 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 príznakov 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, bolo hlavným cieľovým ukazovateľom 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 dlhobej 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. Účinok kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním bol významný aj v ďalšom 3-týždňovom klinickom skúšaní. Kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním sa podával v dávkach od

400 mg do 800 mg/deň, priemerná dávka bola približne 600 mg/deň. Údaje o kvetiapíne v kombinácii s divalproexom alebo s lítiom po 3 a 6 týždňoch liečby pri stredne ťažkých až ťažkých formách manických epizód sú obmedzené; avšak kombinovaná liečba sa dobre znášala. Výsledky preukázali aditívny účinok v 3. týždni. Druhá klinická skúška nepreukázala aditívny účinok v 6. týždni.

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

V 4 ďalších klinických skúšaní 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 placebo liečenou skupinou pacientov v parametroch: priemerné zlepšenie skóre MADRS pre odpoveď definovanú ako najmenej 50 % zlepšenie celkového skóre MADRS zo základnej hodnoty. Nezistil sa rozdiel v rozsahu účinku medzi pacientmi užívajúcimi 300 mg kvetiapínu s okamžitým uvoľňovaním v dávke 600 mg.

V pokračujúcej fáze 2 z týchto 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 placebo s ohľadom na depresívne príznaky ale nie vzhľadom na manické príznaky.

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 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 placebo 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 placebo).

V jednom dlhodobom klinickom skúšaní (do 2 rokov liečby) zameranom na hodnotenie prevencie rekurencie u pacientov s manickými, depresívnymi alebo zmiešanými epizódami sa preukázal lepší účinok kvetiapínu, v porovnaní s placebo, na predĺženie 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 kvetiapínom, 208 (51,5 %) v placebovej skupine a 95 (26,1 %) v skupine liečenej lítiom. U pacientov, ktorí odpovedali na kvetiapín, pri porovnaní pokračujúcej liečby kvetiapínom so zmenou na liečbu lítiom, výsledky ukázali, že zmena na liečbu lítiom nesúvisí so zvýšením času do rekurencie náladových epizód.

Veľké depresívne epizódy v rámci veľkej depresívnej poruchy

V dvoch krátkotrvajúcich klinických skúšaní (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 kvetiapiénom s predĺženým uvoľňovaním ako monoterapia, hoci kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním je určený na použitie iba 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 príznakov 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 kvetiapiénom s predĺženým uvoľňovaním najmenej počas 12 týždňov randomizovaní na kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne alebo placebo počas obdobia do 52 týždňov. Priemerná dávka kvetiapiínu s predĺženým uvoľňovaním počas fázy randomizácie bola 177 mg/deň. Výskyt recidív u pacientov liečených kvetiapiénom s predĺženým uvoľňovaním bol 14,2 % a u pacientov dostávajúcich placebo 34,4 %.

V krátkodobom (9 týždňov) skúšaní u pacientov bez známk demencie (vek 66 až 89 rokov) s veľkou depresívnou poruchou kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním flexibilne dávkovaný v rozpätí 50 mg až 300 mg denne preukázal lepšiu účinnosť ako placebo v znižovaní depresívnych príznakov 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 kvetiapiínu s predĺženým uvoľňovaním bola 160 mg/deň. Okrem výskytu extrapyramídových symptómov (pozri nižšie časť 4.8 a „Klinická bezpečnosť“) bola znášanlivosť kvetiapiínu s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne u starších pacientov porovnateľná ako u dospelých pacientov (vo veku 18 – 65 rokov). Podiel randomizovaných pacientov vo veku nad 75 rokov predstavoval 19 %.

Klinická bezpečnosť

V krátkodobej placebom kontrolovaných klinických skúšaniach týkajúcich sa schizofrénie a bipolárnej mánie bol združený výskyt extrapyramídových príznakov podobný ako u placebo (schizofrénia: 7,8 % pre kvetiapín a 8,0 % pre placebo; bipolárna mánia: 11,2 % pre kvetiapín a 11,4 % pre placebo). Vyšší výskyt extrapyramídových symptómov sa pozoroval u pacientov liečených 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 kvetiapín a 3,8 % pre placebo. V krátko trvajúcich placebom kontrolovaných klinických skúšaniach s monoterapiou týkajúcich sa veľkej depresívnej poruchy bol združený výskyt extrapyramídových príznakov 5,4 % pre kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním a 3,2 % pre placebo. V krátko trvajúcom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní s monoterapiou u starších pacientov s veľkou depresívnou poruchou bol združený výskyt extrapyramídových príznakov 9,0 % pre kvetiapín 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, nedobrovoľných svalových kontrakcií a svalovej rigidity) v žiadnej zo skupín liečby nepresahoval 4 %.

V krátkodobej 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 na 50 mg dennej dávky až 1,4 kg na 600 mg dennej dávky (s nižším prírastkom na 800 mg dennej dávky), v porovnaní s 0,2 kg u pacientov užívajúcich placebo. Percento pacientov

liečených kvetiapiénom, ktorí získali ≥ 7 % prírastku telesnej hmotnosti, bol v rozmedzí od 5,3 % na 50 mg dennej dávky až 15,5 % na 400 mg dennej dávky (s nižším prírastkom pre 600 mg a 800 mg dennej dávky) oproti 3,7 % pacientov užívajúcich placebo.

Šesťtýždňová randomizovaná štúdia s lítiom súbežne podávaným s kvetiapiénom s predĺženým uvoľňovaním oproti placebo súbežne podávanému s kvetiapiénom s predĺženým uvoľňovaním u dospelých pacientov s akútnou mániou naznačila, že kombinácia kvetiapiínu s predĺženým uvoľňovaním s lítiom vedie k častejším nežiaducim účinkom (63 % oproti 48 % v kombinácii kvetiapiénom s predĺženým uvoľňovaním s placebom). Výsledky hodnotenia bezpečnosti ukázali zvýšenú incidenciu extrapyramidových 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 kvetiapiénom s predĺženým uvoľňovaním s pridaným lítiom (12,7 %) v porovnaní so skupinou kvetiapiín 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 kvetiapiénom, nasledované randomizovaním obdobia bez liečby, počas ktorého boli pacienti randomizovaní do skupín kvetiapiínu alebo placebo. U pacientov, ktorí boli randomizovaní do skupiny kvetiapiínu, bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti počas otvorenej liečby 2,56 kg a do 48. týždňa v randomizovanom období bol priemerný prírastok hmotnosti 3,22 kg v porovnaní so základnou hodnotou v otvorenej liečbe. U pacientov, ktorí boli randomizovaní do skupiny placebo, bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti počas otvorenej liečby 2,39 kg a do 48. týždňa v randomizovanom období bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti 0,89 kg v porovnaní so základnou hodnotou v otvorenej liečbe.

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

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

Liečba kvetiapiénom bola spojená so znížením hladín hormónov štítnej žľazy závislom na dávke. 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 v 2/3 všetkých prípadov vysadenie liečby kvetiapiénom spôsobilo zrušenie vplyvu na celkový a voľný T_4 , bez ohľadu na dobu trvania liečby.

Katarakta/zakalenie šošovky

V klinických skúšaniach hodnotiacich kataraktogénny potenciál kvetiapiínu (v dávkach 200 mg – 800 mg/deň) voči risperidónu (v dávke 2 mg – 8 mg/deň) u pacientov so schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou nebolo percento pacientov so zvýšeným stupňom opacity šošovky pri kvetiapiíne (4 %) vyššie ako pri risperidóne (10 %), u pacientov s expozíciou minimálne 21 mesiacov.

Pediatrická populácia

Klinická účinnosť

Účinnosť a bezpečnosť kvetiapínu bola sledovaná v 3-týždňovom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní týkajúcom sa liečby mánie (n = 284 pacientov z USA vo veku 10 – 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 – 17 rokov). V oboch skúšaniach boli vyradení pacienti, ktorí neodpovedali na kvetiapín. Liečba kvetiapínom sa začala dávkou 50 mg/deň, 2. deň sa dávka zvýšila na 100 mg/deň a potom bola dávka titrovaná na cieľovú dávku (pri mánii 400 – 600 mg/deň; pri schizofrénií 400 mg – 800 mg/deň) so zvyšovaním o 100 mg/deň a podávala sa denne v dvoch alebo troch rozdelených dávkach.

V štúdií zameranej na liečbu mánie bol rozdiel priemernej zmeny LS od východiskovej hodnoty v celkovom skóre YMRS (aktívna liečba mínus placebo) -5,21 pre kvetiapín 400 mg/deň a -6,56 pre kvetiapín 600 mg/deň. Podiel pacientov odpovedajúcich na liečbu (zlepšenie YMRS ≥ 50 %) pre kvetiapín 400 mg/deň bol 64 %; pre kvetiapín 600 mg/deň bol 58 % a pre skupinu, ktorej bolo podávané placebo 37 %.

V štúdií zameranej na liečbu schizofrénie bol rozdiel priemernej zmeny LS od východiskovej hodnoty v celkovom skóre PANSS (aktívna liečba mínus placebo) -8,16 pre kvetiapín 400 mg/deň a -9,29 pre kvetiapín 800 mg/deň. Ani nízka (400 mg/deň) a ani vysoká (800 mg/deň) dávka kvetiapínu nepreukazovala lepšie výsledky ako placebo vzhľadom na podiel pacientov, u ktorých sa dosiahlo zlepšenie zdravotného stavu, definované 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 v prípade mánie, ako aj schizofrénie.

V tretej krátkodobej placebom kontrolovanej klinickej štúdií s kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním v monoterapii v pediatrickej populácii (vo veku 10 až 17 rokov) s bipolárnou depresiou nebola preukázaná účinnosť.

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

Klinická bezpečnosť

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

Dlhodobá bezpečnosť

26-týždňová otvorená rozšírená fáza akútnych skúšaní (n = 380 pacientov) s kvetiapínom dávkovaným flexibilne v rozmedzí 400 mg – 800 mg/deň poskytla ďalšie informácie týkajúce sa bezpečnosti. Zvýšenie krvného tlaku sa hlásilo v pediatrickej populácii a zvýšená chuť do jedla, extrapyramídové príznaky a zvýšenie sérových hladín prolaktínu sa hlásili častejšie u pediatrických pacientov ako u dospelých (pozri časti 4.4 a 4.8). Čo sa týka nárastu hmotnosti, po korekcii na normálny rast v priebehu dlhšieho času, bol vzostup najmenej 0,5 smerodajnej odchýlky od východiskovej hodnoty

“Body Mass Index” (BMI) pokladaný za klinicky významnú zmenu; 18,3 % pacientov liečených kvetiapiénom počas najmenej 26 týždňov zodpovedalo tomuto kritériu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

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

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

Distribúcia

Približne 83 % kvetiapiínu sa viaže na plazmatické proteíny.

Biotransformácia

Kvetiapiín sa extenzívne metabolizuje v pečeni. Po podaní rádioaktívne značeného kvetiapiínu je možné v moči alebo v stolici nájsť menej ako 5 % pôvodnej zlúčeniny v nezmenenej forme.

V podmienkach *in vitro* sa ukázalo, že hlavným enzýmom, ktorý sa podieľa na metabolizme kvetiapiínu sprostredkovanom cytochrómom P450, je CYP3A4. Norkvetiapiín sa tvorí a vylučuje najmä pomocou CYP3A4.

Kvetiapiín a niekoľko jeho metabolitov (vrátane norkvetiapiínu) sú slabými inhibítormi ľudského cytochrómu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4 v podmienkach *in vitro*. *In vitro* CYP inhibícia bola pozorovaná iba v koncentráciách približne 5 – 50-krát vyšších, ako sú koncentrácie dosiahnuté u človeka pri dávke v rozmedzí od 300 mg do 800 mg denne. Na základe výsledkov týchto *in vitro* prác je nepravdepodobné, že by súbežné podávanie kvetiapiínu a iných liečiv viedlo ku klinicky významnej liekovej inhibícii metabolizmu druhého lieku, ktorý je tiež sprostredkovaný cytochrómom P450. Zo štúdií na zvieratách sa javí, že kvetiapiín môže indukovať enzýmy cytochrómu P450. V špecifickej interakčnej štúdií so psychotickými pacientmi sa však nezistilo žiadne zvýšenie aktivity cytochrómu P450 po podaní kvetiapiínu.

Eliminácia

Polčas rozpadu kvetiapiínu je približne 7 a norkvetiapiínu je približne 12 hodín. Asi 73 % izotopom označeného lieku sa vylúčilo močom a 21 % stolicou, pričom menej ako 5 % celkovej rádioaktivity reprezentovalo nezmenenú látku. Priemer molárnej dávkovej frakcie voľného kvetiapiínu a aktívneho humánneho metabolitu norkvetiapiínu vylúčenej močom je < 5 %.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

Farmakokinetika kvetiapínu sa nelíši u mužov a žien.

Starší ľudia

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

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U osôb s poruchou funkcie 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 poruchou funkcie 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 s okamžitým uvoľňovaním 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.

Nie sú dostupné žiadne informácie pre kvetiapín s predĺženým uvoľňovaním v pediatrickej populácii.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V niekoľkých *in vitro* a *in vivo* štúdiách sa nedokázala genotoxicita. Pri podávaní klinicky významných dávok laboratórnym zvieratám sa zistili nasledovné odchýlky, ktoré sa však v dlhodobých klinických štúdiách nepotvrдили.

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

V štúdiu embryofetálnej toxicity u králikov bola zvýšená fetálna incidencia karpálnej/tarzálnej flexúry. Tento efekt sa objavil v prítomnosti zjavných účinkov u matky, ako je zníženie prírastku telesnej hmotnosti. Tieto účinky boli viditeľné pri rovnakých alebo mierne vyšších maternálnych hladinách expozície, ako u človeka pri maximálnej terapeutickej dávke. Význam tohto zistenia pre človeka nie je známy.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

hypromelóza

monohydrát laktózy

mikrokryštalická celulóza

dihydrát citrónanu sodného - iba 50 mg a 400 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného - iba 150 mg, 200 mg a 300 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

stearát horečnatý

Obalová vrstva 50 mg a 400 mg tabliet s predĺženým uvoľňovaním

hypromelóza

oxid titaničitý (E171)

makrogol 400

Obalová vrstva 150 mg tabliet s predĺženým uvoľňovaním

polyvinyl alkohol

oxid titaničitý (E171)

makrogol 3000

mastenec

červený oxid železitý (E172)

žltý oxid železitý (E172)

Obalová vrstva 200 mg a 300 mg tabliet s predĺženým uvoľňovaním

polyvinyl alkohol

oxid titaničitý (E171)

makrogol 3000

mastenec

žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Alu/PVC/Alu blistre

Veľkosť balenia: 10, 30, 50, 60, 90 a 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Kventiax SR 50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 68/0467/15-S

Kventiax SR 150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 68/0048/15-S

Kventiax SR 200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 68/0049/15-S

Kventiax SR 300 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 68/0050/15-S

Kventiax SR 400 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 68/0005/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

50 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 23. novembra 2015

150 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 19. februára 2015

200 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 19. februára 2015

300 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 19. februára 2015

400 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním: 23. januára 2019

Dátum posledného predĺženia registrácie: 07. mája 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).