

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Questax 25 mg potahované tablety
Questax 100 mg potahované tablety
Questax 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Questax 25 mg potahované tablety:

Jedna potahovaná tableta obsahuje quetiapini fumaras odpovídající quetiapinum 25 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 1 mg monohydrátu laktózy a 0,077 – 0,1155 mg sodíku

Questax 100 mg potahované tablety:

Jedna potahovaná tableta obsahuje quetiapini fumaras odpovídající quetiapinum 100 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 4 mg monohydrátu laktózy a 0,308 – 0,462 mg sodíku.

Questax 200 mg potahované tablety:

Jedna potahovaná tableta obsahuje quetiapini fumaras odpovídající quetiapinum 200 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 8 mg monohydrátu laktózy a 0,616 – 0,924 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Questax 25 mg potahované tablety:

Broskvově zbarvené, kulaté, 5 mm, bikonvexní potahované tablety.

Questax 100 mg potahované tablety:

Žluté, kulaté, 9 mm, bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně*

Questax 200 mg potahované tablety:

Bílé, kulaté, 11 mm, bikonvexní potahované tablety.

*Tabletu lze rozdělit na dvě stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Questax je indikován k léčbě schizofrenie.

Dále k léčbě středně těžkých i těžkých forem manických epizod. Neprokázalo se, že by byl Questax účinný k prevenci recidivy manické nebo depresivní epizody (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pro různé indikace existují různá dávkovací schémata. Je třeba zajistit, aby pacient obdržel jasnou informaci o správném dávkování pro své onemocnění

Dospělí:

K léčbě schizofrenie:

K léčbě schizofrenie se kvetiapin podává dvakrát denně. Celková denní dávka v prvních 4 dnech terapie je: první den 50 mg, druhý den 100 mg, třetí den 200 mg a čtvrtý den 300 mg kvetiapinu. Od čtvrtého dne by měla být dávka titrována postupným zvyšováním až na obvyklou účinnou denní dávku v rozmezí 300 – 450 mg kvetiapinu. V závislosti na klinické odpovědi a individuální snášenlivosti pacienta, může být denní dávka upravována v rozmezí 150 – 750 mg kvetiapinu.

K léčbě manických epizod spojených s bipolární poruchou:

K léčbě manických epizod bipolární poruchy se kvetiapin podává dvakrát denně. Celková denní dávka v prvních čtyřech dnech je následující: první den 100 mg, druhý den 200 mg, třetí den 300 mg a čtvrtý den 400 mg. Další úprava dávkování se provádí postupným zvyšováním denní dávky nejvíce o 200 mg/den až do dosažení celkové denní dávky 800 mg šestý den.

Dávka se individuálně upravuje v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti jednotlivého pacienta v rozmezí 200-800 mg kvetiapinu denně. Obvyklá účinná dávka se pohybuje v rozmezí 400-800 mg denně.

Starší pacienti:

Při podávání přípravku Questax, jakož i ostatních antipsychotik starším lidem, je třeba zvýšené opatrnosti, zejména při úvodní titraci dávky. Je možné, že rychlost titrace dávky kvetiapinu bude muset být pomalejší a denní terapeutická dávka nižší, než u mladších pacientů, v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti každého pacienta. Průměrná hodnota plazmatické clearance kvetiapinu je u starších pacientů o 30 až 50 % nižší než u mladších pacientů.

Účinnost a bezpečnost nebyla hodnocena u pacientů starších 65 let s depresivní epizodou v rámci bipolární poruchy.

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin nevyžaduje úpravu dávkování.

Porucha funkce jater

Kvetiapin se převážně metabolizuje v játrech, a proto je třeba věnovat zvýšenou pozornost podávání kvetiapinu pacientům s poruchou funkce jater, zejména během úvodního titrování dávky. Pacientům s poruchou funkce jater se podává úvodní dávka 25 mg denně. Dávka se zvyšuje o 25 až 50 mg denně, až do dosažení účinné dávky. Velikost dávky u jednotlivých pacientů závisí na jejich klinické odpovědi a snášenlivosti.

Pediatrická populace Nedoporučuje se podávat Questax dětem a dospívajícím do 18 let, neboť chybí údaje podporující použití přípravku u této věkové kategorie. Dostupné údaje z placebem kontrolovaných klinických studií jsou uvedeny v bodech 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Potahované tablety se podávají perorálně a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny. Mohou být podány bez závislosti na jídle.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Souběžně se nesmějí podávat inhibitory cytochromu P450 3A4, jako jsou inhibitory HIV-proteázy, azolová antimykotika, erythromycin, klarithromycin a nefazodon (viz bod 4.5)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k několika terapeutickým indikacím přípravku Questax, by bezpečnost podávání měla být zvažována s ohledem na individuální diagnózu a podávanou dávku.

Pediatrická populace Nedoporučuje se podávat kvetiapin dětem a dospívajícím do 18 let, neboť chybí údaje podporující použití u této věkové kategorie. Klinické studie prokázaly, že vedle známého bezpečnostního profilu přípravku, identifikovaného u dospělých (viz bod 4.8), existují některé nežádoucí účinky, které se vyskytují s vyšší frekvencí u dětí a dospívajících než u dospělých (zvýšená chuť k jídlu, zvýšené sérové koncentrace prolaktinu, zvracení, rinitida a synkopa), nebo mohou mít různé důsledky pro děti a dospívající (extrapyramidové příznaky a iritabilita) a jeden nežádoucí účinek nebyl dříve identifikován u dospělých (zvýšený krevní tlak). U dětí a dospívajících byly též pozorovány změny funkce štítné žlázy.

Nebyla studována dlouhodobá (delší než 26týdenní) bezpečnost podávání kvetiapinu s ohledem na růst a vyrávání. Dlouhodobý vliv na kognitivní a behaviorální vývoj není znám.

Podávání kvetiapinu dětem a dospívajícím se schizofrenií a bipolární manickou poruchou v placebem kontrolovaných klinických studiích bylo spojeno s vyšším výskytem extrapyramidových symptomů (EPS) ve srovnání s placebem (viz bod 4.8).

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení

Deprese u bipolární poruchy je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy (příhod spojených se sebevraždou). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významnému ústupu nemoci. Protože se zlepšení nemusí projevit během několika prvních nebo dalších týdnů léčby, měli by pacienti být pečlivě sledováni až do té doby, dokud k takovému zlepšení stavu pacienta nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stádiích uzdravování zvýšit.

Dále je třeba zvážit možné riziko sebevražedného chování po náhlém vysazení terapie kvetiapinem vzhledem ke známým rizikovým faktorům nemoci samotné.

Zvýšené riziko sebevražedných myšlenek může být spojeno i s dalšími psychiatrickými projevy, pro který je kvetiapin předepisován. Navíc mohou být tyto stavy komorbidní s depresivní epizodou. Z tohoto důvodu je třeba při léčbě pacientů s jinými psychiatrickými poruchami stejné opatrnosti jako při léčbě pacientů s těžkými depresivními epizodami.

Pacienti s anamnézou sebevražedného chování nebo pacienti vykazující před léčbou významný stupeň sebevražedných představ, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo sebevražedných pokusů a měli

by být v průběhu léčby pečlivě sledováni. Metaanalýzou placebem kontrolovaných klinických studií s antidepresivy u dospělých pacientů s depresivní poruchou bylo zjištěno zvýšené riziko příhod souvisejících se sebevraždou u pacientů mladších než 25 let, kterým byla podávána antidepresiva ve srovnání s placebem.

Podávání léku by mělo být doprovázeno pečlivým sledováním pacientů, zvláště těch, kteří mají vysoké riziko a zvláště na počátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a opatrovníci pacientů) by měli být upozorněni na to, že je třeba si všimnout každého klinického zhoršení, sebevražedného chování nebo sebevražedných myšlenek a neobvyklých změn chování a vyhledat okamžitě lékaře, pokud se tyto příznaky objeví.

V kratších placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s depresivními epizodami v rámci bipolární poruchy bylo pozorováno zvýšené riziko sebevražedných příhod u mladých dospělých pacientů (mladších než 25 let), kterým byl podáván kvetiapin ve srovnání s těmi, kterým bylo podáváno placebo (3,0 % vs. 0 %).

Metabolické riziko

Vzhledem k pozorovaným rizikům zhoršování metabolického profilu zahrnujícím změny v tělesné hmotnosti, glykémii (viz hyperglykémie) a lipidech, pozorované v klinických studiích, je třeba vyšetřit metabolické parametry na počátku léčby a změny těchto parametrů pravidelně kontrolovat v průběhu léčby. Zhoršení těchto parametrů by mělo být adekvátně klinicky řešeno (viz též bod 4.8).

Extrapyramidové symptomy (EPS)

V placebem kontrolovaných klinických studiích u dospělých pacientů s bipolární depresí a depresivní poruchou byla incidence EPS vyšší u pacientů léčených kvetiapinem, než u pacientů s placebem (viz body 4.8 a 5.1).

Podávání kvetiapinu je spojeno s vývojem akathisie, která je charakterizována subjektivně nepříjemným nebo stresujícím neklidem a potřebou stále se pohybovat, často doprovázenou neschopností sedět nebo stát v klidu. Nejčastěji se tento syndrom objevuje v několika prvních týdnech léčby. Zvyšování dávky u pacientů s těmito příznaky může mít negativní efekt.

Tardivní dyskineze

Pokud se objeví příznaky tardivní dyskineze, je třeba zvážit snížení dávky nebo ukončení léčby kvetiapinem. Příznaky tardivní dyskineze se mohou zhoršit nebo dokonce objevit až po přerušení léčby (viz bod 4.8).

Ospalost a závratě

Léčba kvetiapinem byla spojena s ospalostí a podobnými příznaky, např. sedace (viz bod 4.8).

V klinickém hodnocení u pacientů s bipolární depresí a depresivní poruchou byl nástup těchto příznaků pozorován v prvních 3 dnech léčby a byly většinou mírné až střední intenzity. Pacienti s bipolární depresí s významnými projevy ospalosti vyžadují častější kontakt alespoň po dobu 2 týdnů od nástupu ospalosti, nebo až do zlepšení projevů. Lze uvažovat i o ukončení léčby.

Ortostatická hypotenze

Léčba kvetiapinem je spojena s ortostatickou hypotenzí a s tím spojenými závratěmi (viz bod 4.8), které se, podobně jako ospalost, vyskytují především při úvodní titraci dávky. Mohou zvýšit frekvenci náhodného poranění (pádu), zvláště u starších lidí. Z tohoto důvodu se doporučuje upozornit pacienta na tuto okolnost. Pacient by si měl dávat pozor do té doby, než je dobře obeznámen s možnými účinky léčby.

Kardiovaskulární onemocnění

Zvýšené opatrnosti je třeba při podávání kvetiapinu pacientům s kardiovaskulárními a cerebrovaskulárními chorobami, nebo jinými stavy spojenými s rizikem rozvoje hypotenze. Kvetiapiin může vyvolat ortostatickou hypotenzi, zejména při úvodní titraci dávky. Pokud se hypotenze rozvine, je třeba snížit dávku nebo dávku titrovat pomaleji. U pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním je možné uvažovat o pomalejší titraci dávky.

Syndrom spánkové apnoe

U pacientů užívajících kvetiapiin byl hlášen syndrom spánkové apnoe. U pacientů, kteří zároveň užívají léky tlumící centrální nervový systém a kteří mají v anamnéze nebo trpí zvýšeným rizikem spánkové apnoe, jako jsou obézní s nadváhou nebo muži, má být kvetiapiin užíván se zvýšenou opatrností.

Křeče

V kontrolovaných klinických studiích nebyl zjištěn rozdíl v incidenci záchvatů mezi pacienty léčenými kvetiapiinem a placebem. Nejsou dostupné údaje o výskytu křečí u pacientů s anamnézou křečí. Stejně jako u jiných antipsychotik se doporučuje věnovat zvýšenou pozornost léčbě pacientů, kteří udávají výskyt epileptických záchvatů v anamnéze (viz bod 4.8).

Neuroleptický maligní syndrom

Neuroleptický maligní syndrom je dáván do souvislosti s antipsychotickou léčbou, včetně kvetiapinu (viz bod 4.8). Ke klinickým příznakům patří hypertermie, alterace psychiky, svalová ztuhlost, nestabilita autonomního nervového systému a zvýšená hodnota kreatinfosfokinázy.

V těchto případech je třeba léčbu kvetiapiinem přerušit a zahájit odpovídající léčbu.

Serotoninový syndrom

Současné podávání přípravku Questax Prolong a dalších serotonergních látek, jako jsou inhibitory MAO, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo tricyklická antidepresiva, může vést k serotoninovému syndromu, což je potenciálně život ohrožující stav (viz bod 4.5).

Pokud je souběžná léčba dalšími serotonergními látkami klinicky opodstatněná, doporučuje se pacienta pečlivě sledovat, a to zejména při zahájení léčby a zvýšení dávky. Symptomy serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny duševního stavu, autonomní nestabilitu, neuromuskulární abnormality a/nebo gastrointestinální symptomy.

V případě podezření na serotoninový syndrom je třeba v závislosti na závažnosti symptomů zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby.

Těžká neutropenie a agranulocytóza

Těžká neutropenie ($< 0,5 \times 10^9/l$) byla v průběhu klinického hodnocení hlášena méně často. Většina případů těžké neutropenie se vyskytla v průběhu několika měsíců od zahájení léčby kvetiapiinem.

Souvislost s dávkou léčiva nebyla potvrzena. V poregistračním období byly některé případy fatální.

Možnými rizikovými faktory pro vznik neutropenie jsou: již existující nízký počet bílých krvinek a léky vyvolaná neutropenie v anamnéze. V některých případech se však objevila i u pacientů bez existujících rizikových faktorů.

Léčbu kvetiapiinem je třeba přerušit u pacientů s počtem neutrofilů $1,0 \times 10^9/l$. U těchto pacientů je třeba sledovat příznaky infekce a pravidelně kontrolovat počet neutrofilů, dokud nepřesáhnou hodnotu $1,5 \times 10^9/l$ (viz bod 5.1).

Na neutropenii je třeba myslet u pacientů, kteří mají infekci nebo horečku, zvláště při absenci jiných predisponujících faktorů, a měla by být léčena podle klinických projevů.

Pacienti mají být poučeni, aby kdykoliv v průběhu léčby přípravkem Questax, ihned hlásili známky/příznaky typické pro agranulocytózu nebo infekci (např. horečka, slabost, letargie nebo bolest v

krku). U těchto pacientů je třeba ihned stanovit počet bílých krvinek a určit absolutní počet neutrofilů, zvláště pokud neexistují jiné predisponující okolnosti.

Anticholinergní (muskarinové) účinky

Norkvetiapin, aktivní metabolit kvetiapinu, má střední až silnou afinitu k několika subtypům muskarinových receptorů. To přispívá k nežádoucím reakcím anticholinergního typu, je-li kvetiapin užíván v doporučených dávkách, je-li užíván současně s jinými anticholinergními léky a při předávkování. Kvetiapin má být užíván s opatrností u pacientů užívajících léky s anticholinergními (muskarinovými) účinky. Kvetiapin má být užíván s opatrností u pacientů se současnou diagnózou nebo předchozí anamnézou retence moči, klinicky významné hypertrofie prostaty, střevní neprůchodnosti nebo podobných obtíží, zvýšeného nitroočního tlaku nebo glaukomu s úzkým úhlem. (Viz body 4.5, 4.8, 5.1 a 4.9)

Interakce

Viz též bod 4.5.

Současné užívání kvetiapinu a silných induktorů jaterních enzymů, jako je karbamazepin nebo fenytoin, může významně snížit plazmatické koncentrace kvetiapinu a ovlivnit účinnost léčby. Pokud pacient užívá induktory jaterních enzymů, je třeba před započítím léčby zvážit předpokládaný prospěch léčby kvetiapinem a možná rizika vysazení léčby induktory jaterních enzymů. Jakákoliv změna léčby induktory jaterních enzymů musí být postupná, a pokud je to potřebné, je možné ji nahradit léčivem, které není induktorem jaterních enzymů (např. valproát sodný).

Tělesná hmotnost

U pacientů, kteří byli léčeni kvetiapinem, byl hlášen nárůst tělesné hmotnosti. Tělesnou hmotnost je třeba sledovat a korigovat v souladu s používanými postupy klinické antipsychotické praxe (viz body 4.8 a 5.1).

Hyperglykémie

V průběhu léčby kvetiapinem byla vzácně hlášena hyperglykémie nebo exacerpace diabetes mellitus občas spojené s ketoacidózou nebo komatem, včetně fatálních případů (viz bod 4.8).

V některých případech byl hlášen předcházející nárůst tělesné hmotnosti, což může být predisponující faktor. Diabetické pacienty a pacienty s rizikovými faktory pro výskyt diabetes mellitus je třeba klinicky sledovat v souladu s používanými postupy klinické antipsychotické praxe. Pacienty léčené antipsychotiky, včetně kvetiapinu, je třeba sledovat na projevy a příznaky hyperglykémie (např. polydipsie, polyurie, polyfagie a slabosti) a u pacientů s diabetes mellitus nebo rizikovými faktory pro diabetes mellitus je třeba pravidelně kontrolovat hladinu glukosy v krvi. Je třeba pravidelně kontrolovat tělesnou hmotnost.

Lipidy

V klinických studiích s kvetiapinem bylo pozorováno zvýšení hladin triglyceridů, LDL a celkového cholesterolu a snížení HDL cholesterolu (viz bod 4.8). Změny hladin lipidů je třeba léčit na základě klinického stavu pacienta a zvážení lékaře.

Prodloužení QT intervalu

V klinickém použití a při použití v souladu s SmPC nedocházelo k trvalému prodloužení absolutní hodnoty QT intervalu. V peregistračním období byly hlášeny případy prodloužení intervalu QT při použití terapeutických dávek (viz bod 4.8) a při předávkování (viz bod 4.9). Podobně jako u jiných antipsychotik je třeba opatrnosti, pokud je kvetiapin podáván pacientům s kardiovaskulárním onemocněním nebo rodinnou anamnézou prodloužení QT intervalu. Stejnou pozornost je třeba věnovat při současném podávání s léčivem, která prodlužují QT interval, nebo neuroleptiky, zvláště u starších pacientů, u pacientů s

vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu, městnavým srdečním selháním, srdeční hypertrofií, hypokalemií a hypomagnesemií (viz bod 4.5).

Kardiomyopatie a myokarditida

V klinických studiích a v průběhu poregistračního sledování byly hlášeny případy kardiomyopatie a myokarditidy (viz bod 4.8). 'U pacientů s podezřením na kardiomyopatii nebo myokarditidu je třeba zvážit vysazení kvetiapinu.

Vysazení léčby

Při náhlém ukončení léčby kvetiapinem byla pozorována nespavost, bolest hlavy, nauzea, průjem, zvracení, závratě a podrážděnost. Doporučuje se postupné vysazování přípravku po dobu nejméně 1 až 2 týdnů (viz bod 4.8).

Starší pacienti s psychózou související s demencí

Kvetiapin není schválen k léčbě psychózy související s demencí.

Výsledky randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií u populace s demencí, kterým byla podávána některá atypická antipsychotika, prokázaly přibližně trojnásobné zvýšení rizika cerebrovaskulárních nežádoucích účinků. Mechanismus vzniku zvýšeného rizika není znám. Zvýšení rizika nemůže být vyloučeno u jiných antipsychotik a populací pacientů. Opatrnosti je třeba při použití kvetiapinu u pacientů s rizikem cévní mozkové příhody.

Metaanalýzou u atypických antipsychotik bylo zjištěno, že starší pacienti s psychózou související s demencí mají zvýšené riziko úmrtí ve srovnání pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Ve dvou desetitýdenních placebem kontrolovaných klinických studiích s kvetiapinem a se stejnou populací subjektů hodnocení (n = 710, průměrný věk: 83 let, interval: 56-99 let) byla incidence mortality ve skupině léčené kvetiapinem 5,5 % vs 3,2 % ve skupině s placebem. Pacienti v těchto studiích umírali z různých důvodů, jež byly v souladu s očekáváním u této populace. Tato data nezakládají příčinný vztah mezi léčbou kvetiapinem a úmrtími starších pacientů s demencí.

Starší pacienti s Parkinsonovou chorobou (PD)/Parkinsonismem

V populační retrospektivní studii s kvetiapinem při léčbě pacientů s depresivní poruchou (MDD) se vyskytlo zvýšené riziko úmrtí během používání kvetiapinu u pacientů starších 65 let věku. Tato souvislost se neprokázala, když byli pacienti s Parkinsonovou chorobou vyloučeni z analýzy. Starším pacientům s Parkinsonovou chorobou je třeba kvetiapin předepisovat s opatrností.

Dysfagie

Dysfagie (viz též bod 4.8) a aspirace byly hlášeny v souvislosti s kvetiapinem. U pacientů s rizikem aspirační pneumonie je třeba kvetiapin podávat opatrně.

Zácpa a intestinální obstrukce

Zácpa je rizikovým faktorem pro intestinální obstrukci. U kvetiapinu byla hlášena zácpa a intestinální obstrukce (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Hlášení zahrnují i fatální případy u pacientů, kteří mají vyšší riziko intestinální obstrukce, včetně pacientů, kteří užívají více léčivých přípravků, které snižují motilitu střeva a/nebo nehlásili příznaky zácpy. Pacienti s intestinální obstrukcí/ileem musí být pečlivě sledováni a urgentně léčeni.

Žilní tromboembolismus (VTE)

V souvislosti s užíváním antipsychotik se vyskytly případy žilního tromboembolismu (VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky jsou často přítomny získané rizikové faktory pro VTE, měly by být před i během léčby kvetiapinem tyto rizikové faktory rozpoznány a následně by měla být uplatněna preventivní opatření.

Pankreatitida

V klinických studiích a v poregistračním období byly hlášeny případy pankreatitidy. V případě poregistračních hlášení, ačkoli ne všechny případy byly komplikovány rizikovými faktory, bylo mnoho pacientů, kteří měli rizikové faktory, které jsou spojovány s pankreatitidou, např. zvýšené triglyceridy (viz bod 4.4 Lipidy), žlučníkové kameny nebo konzumovali alkohol.

Další informace

Jsou k dispozici pouze omezené informace o užívání kvetiapinu v kombinaci s divalproexem či lithiem při léčení středně těžkých a těžkých manických epizod, kombinační terapie však byla dobře snášena (viz body 4.8 a 5.1). Údaje svědčí o aditivním efektu v 3. týdnu léčby.

Nesprávné použití a zneužití

Byly hlášeny případy nesprávného použití nebo zneužití. Je třeba opatrnosti při předepisování kvetiapinu pacientům, kteří měli v minulosti potíže se závislostí na alkohol nebo s užíváním drog.

Laktóza

Questax obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat..

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k primárnímu efektu kvetiapinu na centrální nervový systém je třeba věnovat zvýšenou opatrnost podávání kvetiapinu v kombinaci s jinými centrálně působícími léky nebo alkoholem.

Kvetiapiin má být používán s opatrností v kombinaci se serotonergními léčivými přípravky, jako jsou inhibitory MAO, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a norepinefrinu (SNRI) nebo tricyklická antidepresiva, neboť dochází ke zvýšení rizika serotoninového syndromu, což je potenciálně život ohrožující stav (viz bod 4.4).

Opatrnosti je třeba při léčbě pacientů, kteří užívají jiné léky, které mají anticholinergní (muskarinové) účinky (viz bod 4.4).

Kvetiapiin je metabolizován převážně cytochromem P450 3A4 (CYP3A4). V interakční studii se zdravými dobrovolníky vedlo současné podávání kvetiapinu (dávka 25 mg) a ketokonazolu (inhibitor CYP 3A4) k 5 až 8násobnému zvýšení AUC pro kvetiapiin. Z tohoto důvodu je souběžné podávání kvetiapinu a inhibitorů CYP3A4 kontraindikováno. Rovněž se nedoporučuje užívat kvetiapiin spolu s grapefruitovou šťávou.

Ve studiích s více dávkami kvetiapinu pro stanovení jeho farmakokinetiky, byl kvetiapiin podáván před a v průběhu léčby karbamazepinem (známý induktor jaterních enzymů). Současné podávání karbamazepinu signifikantně zvýšilo clearance kvetiapinu. Toto zvýšení clearance snižuje systémovou dostupnost kvetiapinu (měřenou jako plocha pod křivkou - AUC) průměrně až na 13% systémové dostupnosti kvetiapinu, podávaného samostatně, u některých pacientů bylo dokonce pozorováno větší snížení. V důsledku této interakce mohou být plazmatické koncentrace kvetiapinu nízké a účinnost léčby může být ovlivněna.

Současné podávání kvetiapinu a fenytoinu (další induktor mikrosomálních enzymů), významně zvyšuje clearance kvetiapinu přibližně o 450%. Pacienti užívající induktory jaterních enzymů mohou být léčení kvetiapiinem pouze v případech, kdy je lékařem rozhodnuto, že předpokládaný prospěch léčby kvetiapiinem převažuje možná rizika vysazení léčby induktory jaterních enzymů. Je důležité, aby jakákoliv

změna v léčbě induktory jaterních enzymů byla postupná. Pokud je to nezbytné, je možné nahradit tato léčiva za léčiva neindukující jaterní enzymy (např. valproát sodný) (viz bod 4.4).

Farmakokinetika kvetiapinu se signifikantně nezměnila při současném podávání antidepresiv imipraminu (známý CYP 2D6 inhibitor) nebo fluoxetinu (známý inhibitor CYP 3A4 a CYP 2D6).

Farmakokinetika kvetiapinu se významně nezměnila při současném podávání s antipsychotiky risperidonem a haloperidolem. Avšak současné užívání kvetiapinu a thioridazinu může zvýšit clearance kvetiapinu přibližně o 70%.

Farmakokinetika kvetiapinu se nezměnila při současném podávání s cimetidinem.

Při současném podávání kvetiapinu a lithia nedochází ke změnám ve farmakokinetice lithia.

V 6týdenní randomizované studii s lithiem a kvetiapinem proti placebo a kvetiapinu u dospělých pacientů s akutní mánií byl pozorován vyšší výskyt extrapyramidových příhod (zvláště třes), somnolence a zvýšení tělesné hmotnosti ve skupině s lithiem ve srovnání s placebovou skupinou (viz bod 5.1).

Při současném podávání valproátu sodného a kvetiapinu nedochází ke klinicky významné změně farmakokinetiky obou léčiv. Retrospektivní studie u dětí a dospívajících, kterým byl podáván valproát, kvetiapin nebo obě léčiva, odhalila, že se zvýšil výskyt leukopenie a neutropenie ve skupině s kombinací léčbou ve srovnání s léčbou v monoterapii.

Interakční studie s běžně používanými kardiovaskulárními léčivy nebyly provedeny.

Je třeba opatrnost při současném podávání kvetiapinu a léčiv, která způsobují elektrolytovou nerovnováhu nebo prodlužují QT interval.

U pacientů užívajících kvetiapin byly hlášeny falešně pozitivní výsledky vyšetření enzymovou imunoesejí pro metadon a tricyklická antidepresiva. Doporučuje se potvrdit nejisté výsledky imunoeseje vhodnou chromatografickou metodou.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

První trimestr

Středně velké množství publikovaných údajů o použití v průběhu těhotenství (tj. 300-1 000 výsledků těhotenství), zahrnující jednotlivá hlášení a některé observační studie neprokázalo zvýšené riziko malformací v důsledku léčby. Ovšem na podkladě všech dostupných údajů nelze učinit konečné závěry. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Z tohoto důvodu lze kvetiapin použít v průběhu těhotenství pouze pokud prospěch převažuje nad potenciálními riziky.

Třetí trimestr

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni vlivu antipsychotik (včetně kvetiapinu), existuje riziko nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení. Tyto příznaky se mohou lišit v délce trvání i v závažnosti. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Proto by novorozenci měli být pečlivě monitorováni..

Kojení

Existují velmi omezené publikované zprávy o vylučování kvetiapinu do mateřského mléka u člověka, ovšem stupeň exkrece kvetiapinu v terapeutických dávkách nebyl konzistentní. Vzhledem k nedostatku robustních údajů musí být vždy učiněno rozhodnutí o přerušení kojení nebo přerušení léčby kvetiapinem s ohledem na prospěch kojení pro dítě a prospěch z léčby pro ženu.

Fertilita

Vliv kvetiapinu na plodnost u člověka nebyl hodnocen. U laboratorních potkanů byly zaznamenány vyšší hladiny prolaktinu, ačkoliv tato pozorování nejsou přímo převoditelná na situaci u lidí (viz bod 5.3).

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem ke svému primárnímu účinku na centrální nervový systém může kvetiapin ovlivňovat činnosti vyžadující zvýšenou pozornost. Pacientům je třeba proto doporučit, aby neřídili motorová vozidla nebo neobsluhovali stroje, dokud není známa jejich individuální vnímavost na léčbu kvetiapinem.

4.8. Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky při léčbě kvetiapinem ($\geq 10\%$) jsou: somnolence, závrať, bolest hlavy, sucho v ústech, příznaky z vysazení (přerušení), zvýšení hladin sérových triglyceridů, zvýšení celkového cholesterolu (především LDL cholesterolu), snížení HDL cholesterolu, zvýšení tělesné hmotnosti, snížení hladiny hemoglobinu a extrapyramidové symptomy.

Nežádoucí účinky spojené s léčbou kvetiapinem jsou uvedeny v následujícím přehledu (Tabulka 1) ve formátu, který doporučil "Council for International Organisations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group, 1995)".

Tabulka 1 Nežádoucí účinky spojené s léčbou kvetiapinem

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je vyjádřena následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Snížený hemoglobin ²²	Leukopenie ^{1,2,8} , snížený počet neutrofilů, zvýšení eozinofilů ²⁷	Neutropenie ¹ , trombocytopenie, anémie, snížení počtu krevních destiček ¹³	Agranulocytóza ²⁶		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita (včetně alergických kožních reakcí)		Anafylaktická reakce ⁵	
Endokrinní poruchy		Hyperprolaktinémie ¹⁵ , snížení celkového T ₄ ²⁴ , snížený volný T ₄ ²⁴ , snížení celkového T ₃ ²⁴ , zvýšení TSH ²⁴	Snížení volného T ₃ ²⁴ , hypothyreoidismus ²¹		Nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu	

Poruchy metabolismu a výživy	Vzestup sérových triglyceridů ^{10,30} , vzestup celkového cholesterolu (zvláště LDL cholesterolu) ^{11,30} , snížení HDL cholesterolu ^{17,30} , zvýšení tělesné hmotnosti ^{8,30}	Zvýšená chuť k jídlu, zvýšení hladiny glukózy v krvi na úroveň hyperglykemi ckých hladin ^{6,30}	Hyponatremie ¹⁹ , diabetes mellitus ^{1,5} , exacerbace již existujícího diabetu	Metabolický syndrom ²⁹		
Psychiatrické poruchy		Abnormální sny a noční můry, sebevražedné idealizace a sebevražedné chování ²⁰		Somnambulismus a podobné reakce jako je mluvení ze spaní a poruchy příjmu potravy související se spánkem		
Poruchy nervového systému	Závratě ^{4,16} , somnolence ^{2,16} , bolest hlavy, extrapyramidové příznaky ^{1,21}	Dysartrie	Záchvaty křečí ¹ , syndrom neklidných nohou, tardivní dyskineze ^{1,5} , synkopa ^{4,1}			
Srdeční poruchy		Tachykardie ⁴ , palpitace ²³ ,	Prodloužení intervalu QT ^{1,12,18} , bradykardie ³²			Kardiomyopie, myokarditida
Poruchy oka		Rozmazané vidění				
Cévní poruchy		Ortostatická hypotenze ^{4,16}		Žilní tromboembolismus ¹		Mozková příhoda
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:		Dušnost ²³	Rinitida			
Gastrointestinální poruchy	Sucho v ústech	Zácpa, dyspepsie, zvracení ²⁵	Dysfagie ⁷	Pankreatitida ¹ , intestinální obstrukce/ileus		
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení sérové alaninaminotransferázy (ALT) ³ , zvýšení gamaglutamyltransferázy ³	Zvýšení sérové aspartátaminotransferázy (AST) ³	Žloutenka ⁵ , hepatitida		
Poruchy kůže a podkožní tkáně					Angioedém ⁵ , Stevens-Johnsonův syndrom ⁵	Toxická epidermální nekrolýza, erythema

						multiforme, poléková vyrážka s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS) ³⁴ kožní vaskulitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně					Rabdomyolýza	
Poruchy ledvin a močových cest			Retence moči			
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím						Syndrom z vysazení léku novorozenci ³¹
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Sexuální dysfunkce	Priapismus, galaktorea, zvětšení prsou, porucha menstruace		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Příznaky z vysazení (přerušeni) léčby ^{1,9}	Mírná astenie, periferní otok, podrážděnost, pyrexie		Neuroleptický maligní syndrom ¹ , hypotermie		
Vyšetření				Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi ¹⁴		

1 Viz bod 4.4.

2 Může se objevit somnolence, zejména během prvních dvou týdnů léčby, která obvykle vymizí při dalším užívání přípravku.

3 U některých pacientů léčených kvetiapiinem docházelo k asymptomatickému zvýšení (změna z normálních hodnot na hodnoty > 3násobek horní hranice normy naměřené kdykoliv) sérových transamináz (ALT, AST) nebo GGT. Zvýšené hodnoty se obvykle navrací k normě při pokračování v léčbě.

4 Kvetiapin může, stejně jako další antipsychotika vyvolávající blokádu alfa-1 adrenergních receptorů, vyvolat ortostatickou hypotenzi se závratěmi a tachykardií, a u některých pacientů se synkopou. Uvedené nežádoucí účinky se objevují zejména při úvodní titraci dávky (viz bod 4.4).

5 Výpočet frekvence uvedených nežádoucích účinků pro kvetiapin s okamžitým uvolňováním byl prováděn pouze z poregistračního sledování.

6 Hladina glukosy v krvi nalačno ≥ 126 mg/100 ml ($\geq 7,0$ mmol/l) nebo ≥ 200 mg/100 ml ($\geq 11,1$ mmol/l) po jídle naměřená alespoň jednou.

7 Zvýšený výskyt dysfagie při podávání kvetiapinu ve srovnání s placebem byl pozorován pouze v klinických studiích u bipolární deprese

8 Zvýšení tělesné hmotnosti o > 7 % ve srovnání s výchozí tělesnou hmotností. Vyskytuje se zejména v prvních týdnech léčby u dospělých.

- 9 Následující příznaky z vysazení léku byly nejčastěji pozorovány v krátkodobých, placebem kontrolovaných studiích, v monoterapii: nespavost, nausea, bolest hlavy, průjem, zvracení, závratě a podrážděnost. Incidence těchto nežádoucích účinků významně poklesla do 1 týdne po vysazení léku.
- 10 Triglyceridy ≥ 200 mg/100 ml ($\geq 2,258$ mmol/l) u pacientů ≥ 18 let nebo ≥ 150 mg/100 ml ($\geq 1,694$ mmol/l) u pacientů < 18 let, naměřené alespoň jednou.
- 11 Cholesterol ≥ 240 mg/100 ml ($\geq 6,2064$ mmol/l) u pacientů < 18 let nebo ≥ 200 mg/100 ml ($\geq 5,172$ mmol/l) u pacientů < 18 let, naměřené alespoň jednou. Velmi často bylo pozorováno zvýšení LDL cholesterolu na ≥ 30 mg/100 ml ($\geq 0,769$ mmol/l). Průměrná změna u pacientů, u kterých nastalo toto zvýšení, byla 41,7 mg/100 ml ($\geq 1,07$ mmol/l).
- 12 Viz text níže.
- 13 Trombocyty $\leq 100 \times 10^9/l$ naměřené alespoň jednou.
- 14 Na základě hlášení nežádoucích příhody zvýšená hladina sérové kreatinkinázy bez souvislosti s neuroleptickým maligním syndromem
- 15 Hladiny prolaktinu (pacienti > 18 let): > 20 $\mu\text{g/l}$ ($> 869,56$ pmol/l) u mužů; > 30 $\mu\text{g/l}$ ($> 1304,34$ pmol/l) u žen, naměřené kdykoliv
- 16 Může vest k pádům.
- 17 HDL cholesterol: < 40 mg/100 ml (1,025 mmol/l) u mužů; < 50 mg/100 ml (1,282 mmol/l) u žen naměřené kdykoliv.
- 18 Výskyt pacientů, u kterých nastal posun intervalu QTc z < 450 ms na ≥ 450 ms s prodloužením ≥ 30 ms. V placebem kontrolovaných klinických studiích s kvetiapiinem je průměrná změna a výskyt pacientů s posunem na klinicky významnou úroveň podobná u kvetiapiinu a placeba.
- 19 Posun z > 132 mmol/l na ≤ 132 mmol/l naměřený alespoň jednou.
- 20 Případy sebevražedných představ a sebevražedného chování byly hlášeny v průběhu léčby kvetiapiinem nebo krátce po přerušení léčby (viz body 4.4 a 5.1).
- 21 Viz bod 5.1.
- 22 Snížená hladina hemoglobinu ≤ 13 g/100 ml (8,07 mmol/l) u mužů, ≤ 12 g/100 ml (7,45 mmol/l) u žen alespoň při jednom vyšetření bylo nalezeno u 11 % pacientů užívajících kvetiapin v klinických studiích včetně otevřené fáze. U těchto pacientů byla průměrná maximální hodnota snížení hemoglobinu naměřená kdykoliv -1,50 g/100 ml.
- 23 Tato hlášení se často vyskytovala v souvislosti s hlášením tachykardie, závratě, ortostatické hypotenze a/nebo probíhajícího srdečního/respiračního onemocnění.
- 24 Na podkladě posunu od normálních hodnot na počátku studie až k potenciálně klinicky závažným hodnotám kdykoliv ve všech studiích. Posun u celkového T4, volného T4, celkového T3 a volného T3 je definován jako $< 0,8$ krát dolní mez normálních hodnot (pmol/l) a posun u TSH > 5 mIU/l naměřené kdykoliv.
- 25 Na podkladě zvýšené frekvence zvracení u starších pacientů (≥ 65 let)
- 26 Na podkladě posunu neutrofilů z počáteční hodnoty $\geq 1,5 \times 10^9/l$ na $< 0,5 \times 10^9/L$ naměřené kdykoliv v průběhu léčby u pacientů s těžkou neutropenií ($< 0,5 \times 10^9/l$) a infekcí v průběhu všech klinických studií s kvetiapiinem (viz bod 4.4)
- 27 Na základě posunu z normálních hodnot na hodnoty potenciálně klinicky závažné naměřené kdykoliv po období stabilizace ve všech klinických studiích. Posun u eosinofilů je definován jako $> 1 \times 10^9$ buněk/l naměřené kdykoliv.
- 28 Na základě posunu z normálních hodnot na potenciálně klinicky závažné hodnoty naměřené kdykoliv v období po stabilizaci v průběhu všech klinických studií. Posun hodnot leukocytů je definován jako $\leq 3 \times 10^9$ buněk/l naměřený kdykoliv.
- 29 Na základě hlášení nežádoucích příhody metabolický syndrom ze všech klinických hodnocení s kvetiapiinem.
- 30 V klinických studiích bylo u některých pacientů pozorováno zhoršení více než jednoho metabolického parametru tělesná hmotnost, glukosa v krvi a lipidy (viz bod 4.4).
- 31 Viz bod 4.6.

32 Může se objevit na počátku léčby a může být doprovázena hypotenzí a/nebo synkopou. Frekvence je odvozeno od hlášení bradykardie a příbuzných příhod ve všech klinických studiích s kvetiapinem.

33. Na podkladě jedné retrospektivní nerandomizované epidemiologické studie.

34. V souvislosti s léčbou kvetiapinem byly hlášeny těžké kožní nežádoucí účinky (SCAR) zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN), polékovou vyrážku s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS).

Při podávání neuroleptik byly hlášeny případy prolongace intervalu QT, komorových arytmií, náhlého nevysvětlitelného úmrtí, srdeční zástavy a torsades de pointes a jsou považovány za skupinový efekt.

Pediatrická populace

U dětí a dospívajících je třeba předpokládat stejné nežádoucí účinky jako u dospělých. Následující tabulka shrnuje nežádoucí účinky, které se vyskytují s vyšší frekvencí u dětí a dospívajících (10 až 17 let) než u dospělých nebo nežádoucí účinky, které nebyly identifikovány u dospělých.

Tabulka 2 Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících spojené s léčbou kvetiapinem, které se vyskytují ve vyšší frekvenci než u dospělých, či nebyly pozorovány u dospělých

Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány následovně: velmi časté ($>1/10$), časté ($> 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($> 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($> 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté
Endokrinní poruchy	Zvýšení hladin prolaktinu ¹	
Poruchy metabolismu a výživy	Zvýšená chuť k jídlu	
Poruchy nervového systému	Extrapiramidové symptomy ^{3,4}	Synkopa
Cévní poruchy	Zvýšený krevní tlak ²	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Rinitida
Gastrointestinální poruchy	Zvracení	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Podrážděnost ³

1. Hladiny prolaktinu (pacienti < 18 let): $> 20\ \mu\text{g/l}$ ($> 869,56\ \text{pmol/l}$) u chlapců; $> 26\ \mu\text{g/l}$ ($> 1130,428\ \text{pmol/l}$) u dívek naměřené kdykoliv. Méně než 1 % pacientů mělo vzestup hladin prolaktinu $> 100\ \mu\text{g/l}$.

2. Na základě posunů nad klinicky významné koncentrace (převzato podle kritérií "National Institutes of Health") nebo zvýšení $> 20\ \text{mmHg}$ pro systolický tlak nebo $> 10\ \text{mmHg}$ pro diastolický tlak kdykoliv v průběhu dvou krátkodobých (3-6 týdnů) placebem kontrolovaných klinických studií u dětí a dospívajících.

3. Poznámka: Frekvence je konzistentní s frekvencí pozorovanou u dospělých, ale podrážděnost může být u dětí a dospívajících spojena s jinými klinickými důsledky ve srovnání s dospělými.

4. Viz bod 5.1.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Příznaky

Obecně pozorované příznaky odpovídají vystupňovanému známému farmakologickému účinku léčivé látky, k němuž patří ospalost a útlum, tachykardie, hypotenze a anticholinergické účinky.

Předávkování může vyvolat prodloužení intervalu QT, křeče, status epilepticus, rhabdomyolýzu, respirační depresi, retenci moči, zmatenost, delirium a/nebo agitovanost, koma a úmrtí. Riziko účinků předávkování může být vyšší u pacientů se závažným kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze (viz bod 4.4 Ortostatická hypotenze).

V případě předávkování kvetiapinem v lékové formě s prodlouženým uvolňováním dochází ke zpoždění maxima sedace, maxima tachykardie a k prodloužení zotavovací fáze ve srovnání s lékovou formou s okamžitým uvolňováním kvetiapinu.

V případě předávkování kvetiapinem v lékové formě s prodlouženým uvolňováním byla hlášena tvorba bezoárů v žaludku a doporučuje se provést vhodné diagnostické zobrazení za účelem správné péče o pacienta.

V některých případech bylo úspěšně provedeno endoskopické odstranění farmakobezoáru.

Léčba předávkování

Kvetiapin nemá specifické antidotum. V případě příznaků těžké intoxikace je třeba zvážit možnost současné intoxikace několika látkami a doporučuje se léčba na jednotce intenzivní péče, včetně zajištění průchodnosti dýchacích cest, zabezpečení dostatečné ventilace a přísunu kyslíku, a dále pravidelné sledování a podpora kardiovaskulárního systému..

Podle literárních zdrojů mohou být agitovaní pacienti v deliriu a s jasným cholinergním syndromem léčeni fyzostigminem, 1-2 mg (za kontinuálního monitorování EKG). Nejde o standardně doporučovanou léčbu vzhledem k potenciálně negativnímu vlivu fyzostigminu na vedení převodního systému srdce.

Fyzostigmin lze použít, pokud nejsou přítomny odchylky EKG. Fyzostigmin nelze použít v případě arytmií, jakékoli srdeční blokády nebo rozšíření komplexu QRS.

Ačkoli prevence absorpce při předávkování nebyla zkoumána, lze při značném předávkování indikovat výplach žaludku, pokud možno do jedné hodiny po předávkování a zvážit podání aktivního uhlí.

Refrakterní hypotenzi v případech předávkování kvetiapinem je třeba léčit vhodným způsobem, např. intravenózním podáním tekutin či sympatomimetik (nejsou vhodné adrenalin a dopamin, neboť stimulace beta receptorů může zhoršovat hypotenzi při současné bloádě alfa receptorů kvetiapinem).

Lékařský dohled a sledování životních funkcí musí pokračovat až do úplného vyléčení pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antipsychotika, diazepiny, oxazepiny a thiazepiny.

ATC kód: N05A H04.

Mechanismus účinku:

Kvetiapin je atypické antipsychotikum. Kvetiapin a norkvetiapin, jeho aktivní metabolit v lidské plazmě, intereagují s celou řadou receptorů pro neurotransmitery. Kvetiapin a norkvetiapin mají afinitu k serotoninovým (5HT₂) a dopaminovým D₁ a D₂ receptorům v mozku. Na podkladě této kombinace receptorového antagonismu s vyšší selektivitou pro 5HT₂ oproti D₂ jsou vysvětlovány klinické

antipsychotické vlastnosti kvetiapinu a slabé extrapyramidové nežádoucí účinky (EPS) ve srovnání s typickými antipsychotiky. Kvetiapin a norkvetiapin nemají významnou afinitu k benzodiazepinovým receptorům, ale mají vysokou afinitu k histaminovým a adrenergním alfa-1 receptorům a střední afinitu k adrenergním alfa-2 receptorům. Kvetiapin má také nízkou nebo žádnou afinitu k muskarinovým receptorům, zatímco norkvetiapinu má střední až vysokou afinitu k několika muskarinovým receptorům, což může vysvětlovat anticholinergické (muskarinové) účinky. Inhibice NET (norepinephrine transporter - NET) norkvetiapinem a jeho částečný agonismus na 5HT_{1A} receptoru může přispívat k terapeutické účinnosti kvetiapinu jako antidepresiva. .

Farmakodynamické účinky:

Kvetiapin prokázal účinek ve zkouškách, které se používají k testování antipsychotického účinku, jako jsou např. podmíněné obranné reflexy. Kvetiapin potlačuje též účinky dopaminových agonistů, což bylo prokázáno na základě behaviorálních hodnocení a elektrofyzilogických měření a zvyšuje koncentraci metabolitů dopaminu, což je neurochemický ukazatel blokády D₂ receptorů.

V předklinických testech určených k predikci EPS měl kvetiapin profil atypického antipsychotika, který se liší od profilu typických antipsychotik. Po dlouhodobém podávání kvetiapinu nevzniká supersenzitivita dopaminových D₂ receptorů. Při užití dávek dostatečně blokuujících D₂ receptory dochází jen k málo vyjádřené katalepsii. Kvetiapin má při dlouhodobém podávání selektivní účinek na limbický systém tím, že vyvolává depolarizační blokádu mesolimbických, ale nikoliv nigrostriálních dopaminových neuronů. Při akutním a chronickém podávání opicím rodu *Cebus* po předchozí senzibilizaci haloperidolem nebo bez senzibilizace vykazuje kvetiapin minimální pohotovost k dystonickým reakcím (viz bod 4.8).

Klinická účinnost:

Schizofrenie

Ve třech klinických, placebem kontrolovaných studiích, s různými dávkami kvetiapinu, u pacientů se schizofrenií nebyl zjištěn rozdíl v incidenci EPS nebo současného užívání anticholinergik ve skupině léčené kvetiapinem a ve skupině na placebo. Placebem kontrolovaná studie hodnotící léčbu kvetiapinem v dávkách 75 až 750 mg/den neprokázala nárůst EPS nebo potřebu současného užívání anticholinergik. Dlouhodobá účinnost kvetiapinu s okamžitým uvolňováním v prevenci relapsu schizofrenie nebyla prokázána v zaslepené klinické studii. V otevřené klinické studii u pacientů se schizofrenií byl kvetiapin účinný při prokázání klinického zlepšení během pokračující léčby u pacientů, kteří prokázali počáteční odpověď na léčbu, což naznačuje jistou dlouhodobou účinnost.

Bipolární porucha

Ve čtyřech placebem kontrolovaných klinických studiích byl kvetiapin podáván k léčbě akutní středně těžké až těžké bipolární manie v dávkách až 800 mg/den. Ve dvou z těchto studií byl kvetiapin podáván v monoterapii a ve dvou v kombinaci s lithiem nebo divalproexem. Nebyly zjištěny rozdíly v incidenci EPS či nutnosti současně podávat anticholinergika ve skupině na kvetiapinu a ve skupině na placebo.

Ve dvou klinických studiích bylo prokázáno, že kvetiapin podávaný v monoterapii je účinnější než placebo při potlačování příznaků manie u středně těžkých až závažných forem manických epizod po 3 a 12 týdnech léčby. Údaje o kvetiapinu v kombinaci s divalproexem nebo s lithiem po 3 a 6 týdnech léčby při akutních středně těžkých až těžkých manických epizodách jsou omezené, nicméně kombinovaná léčba byla dobře snášena. Výsledky ukázaly aditivní účinek v 3. týdnu. Druhá klinická studie neprokázala aditivní účinek v 6. týdnu léčby.

Průměrná střední dávka kvetiapinu poslední týden léčby byla přibližně 600 mg/den a u asi 85 % reagujících pacientů byla dávka v rozmezí 400-800 mg/den.

Ve 4 dalších klinických studiích o délce 8 týdnů, které zahrnovaly pacienty se středně těžkou až těžkou depresivní epizodou (bipolární porucha I a II) byl kvetiapin s okamžitým uvolňováním v dávkách 300 a 600 mg/den významně účinnější než placebo v parametrech: průměrné zlepšení skóre MADRS a v odpovědi definované jako alespoň 50% zlepšení celkového skóre MADRS oproti výchozí hodnotě. V průběhu krátkodobého hodnocení nebyl pozorován dodatečný efekt dávky 600 mg/den oproti dávce 300 mg/den.

V dlouhodobých klinických studiích, které byly pokračováním dvou předešlých studií u pacientů s depresivní epizodou, kteří reagovali na podávání kvetiapinu s okamžitým uvolňováním v dávce 300 mg nebo 600 mg, byla prokázána dlouhodobá účinnost kvetiapinu s okamžitým uvolňováním na depresivní symptomy, nikoliv však na manické symptomy.

Ve dvou klinických studiích zaměřených na prevenci rekurence byl hodnocen kvetiapin v kombinaci se stabilizátory nálady u pacientů s manickou, depresivní nebo smíšenou epizodou. Kombinace s kvetiapinem byla superiorní k monoterapii stabilizátory nálady v prodloužení času do rekurence jakékoliv příhody nálady (manické, smíšené nebo depresivní). Kvetiapin byl podáván dvakrát denně v dávkách 400 mg až 800 mg za den v kombinaci s lithiem nebo valproátem.

V 6týdenní randomizované studii lithia a kvetiapinu s prodlouženým uvolňováním v porovnání s placebem a kvetiapinem s prodlouženým uvolňováním u dospělých pacientů s akutní mání byl rozdíl střední hodnoty zlepšení YMRS mezi skupinou s přidaným lithiem a skupinou s přidaným placebem 2,8 bodů a rozdíl v % respondérů (odpověď definována jako 50% zlepšení v porovnání s výchozími hodnotami YMRS) činil 11% (79 % ve skupině s přidaným lithiem oproti 68 % ve skupině s přidaným placebem).

V jedné dlouhodobé studii (až 2 roky léčby) hodnotící prevenci rekurence u pacientů s manickou, depresivní nebo smíšenou epizodou byl kvetiapin superiorní k placebu v prodloužení doby do objevení se jakékoliv epizody (manické, smíšené nebo depresivní) u pacientů s bipolární poruchou typu I. Počet pacientů s výskytem epizody byl ve skupině s kvetiapinem 91 (22,5 %), ve skupině s placebem 208 (51,5 %) a ve skupině s lithiem 95 (26,1 %). Nezdá se, že by převod na lithium ve srovnání s pokračující léčbou kvetiapinem u pacientů, kteří reagovali na kvetiapin, byl spojen s delší dobou do rekurence příhod nálady.

Klinické hodnocení prokázalo, že kvetiapin je účinný při léčbě schizofrenie a bipolární manie v dávkování dvakrát denně, přestože kvetiapin má eliminační poločas asi 7 hodin. Tento fakt podpořily i výsledky studie využívající pozitronovou emisní tomografii (PET), která prokázala, že kvetiapin inhibuje receptory 5HT₂ a D₂ až 12 hodin. Bezpečnost a účinnost dávek vyšších než 800 mg/den nebyla hodnocena.

Klinická bezpečnost:

V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u schizofrenie a bipolární manie byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů podobný jako u placeba (schizofrenie: 7,8 % pro kvetiapin a 8,0 % pro placebo; bipolární manie: 11,2 % pro kvetiapin a 11,4 % pro placebo). Vyšší frekvence extrapyramidových symptomů byla pozorována u pacientů, kterým byl podáván kvetiapin ve srovnání s placebem, v krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u depresivní poruchy (MDD) a bipolární deprese. V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích u bipolární deprese byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 8,9 % pro kvetiapin a 3,8 % pro placebo. V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích v monoterapii u depresivní poruchy byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 5,4 % pro kvetiapin s prodlouženým uvolňováním a 3,2 % pro placebo. V krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích v monoterapii u starších pacientů s depresivní poruchou byl celkový výskyt extrapyramidových symptomů 9,0 % pro kvetiapin s prodlouženým uvolňováním a 2,3 % pro placebo. Výskyt jednotlivých nežádoucích příhod (tj. akathisie, extrapyramidové

poruchy, třes, dyskineze, dystonie, neklid, samovolné svalové kontrakce, psychomotorická hyperaktivita a svalová ztuhlost) nepřekročil 4 % v žádné léčebné skupině.

V krátkodobých (rozmezí od 3 do 8 týdnů) placebem kontrolovaných klinických studiích s fixními dávkami (50 mg/den až 800 mg/den) byl průměrný nárůst tělesné hmotnosti u pacientů léčených kvetiapiinem 0,8 kg u denní dávky 50 mg až 1,4 kg u denní dávky 600 mg (s nižším přírůstkem u denní dávky 800 mg) ve srovnání s 0,2 kg u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Podíl pacientů ve skupině léčené kvetiapiinem s přírůstkem ≥ 7 % tělesné hmotnosti kolísal od 5,3 % u denní dávky 50 mg do 15,5 % u denní dávky 400 mg (s nižším přírůstkem u denních dávek 600 mg a 800 mg) ve srovnání s 3,7 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

V 6týdenní randomizované studii s lithiem v kombinaci s kvetiapiinem s prodlouženým uvolňováním vs placebo v kombinaci s kvetiapiinem s prodlouženým uvolňováním u dospělých pacientů s akutní mánií se prokázalo, že kombinace kvetiapiinu s prodlouženým uvolňováním a lithiem vede k častějším nežádoucím účinkům (63 % vs 48 % u kvetiapiinu s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s placebem). Výsledky hodnocení bezpečnosti ukazují na vyšší výskyt extrapyramidových symptomů hlášených u 16,8 % pacientů ve skupině s přidaným lithiem a u 6,6 % pacientů ve skupině s přidaným placebem. Většinou šlo o třes, hlášený u 15,6 % pacientů ve skupině s přidaným lithiem a u 4,9 % pacientů ve skupině s přidaným placebem. Výskyt somnolence byl vyšší ve skupině s kvetiapiinem s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s lithiem (12,7 %) v porovnání s kvetiapiinem s prodlouženým uvolňováním v kombinaci s placebem (5,5 %). Větší podíl pacientů (8,0 %) léčených ve skupině s přidaným lithiem dále zaznamenal nárůst tělesné hmotnosti (≥ 7 %) na konci léčby ve srovnání se skupinou s přidaným placebem (4,7 %).

Dlouhodobější klinické studie k prevenci relapsu (v rozmezí od 4 do 36 týdnů) zahrnovaly otevřenou fázi studie, v průběhu které byl pacientům podáván kvetiapiin, následovanou randomizovanou fází v průběhu, které byli pacienti randomizováni do větve s kvetiapiinem nebo placebem. U pacientů, kteří byli randomizováni do větve s kvetiapiinem, byl průměrný nárůst tělesné hmotnosti v průběhu otevřené fáze 2,56 kg, resp. 3,22 kg 48. týden randomizované fáze ve srovnání s tělesnou hmotností v otevřené fázi. U pacientů, kteří byli randomizováni do větve s placebem, byl průměrný nárůst tělesné hmotnosti v průběhu otevřené fáze 2,39 kg, resp. 0,89 kg 48. týden randomizované fáze ve srovnání s tělesnou hmotností v otevřené fázi.

V placebem kontrolovaných klinických studiích u starších pacientů s psychózou související s demencí nebyl výskyt cerebrovaskulárních nežádoucích příhod na 100 paciento-roků vyšší u pacientů léčených kvetiapiinem ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo.

Ve všech krátkodobých placebem kontrolovaných klinických studiích v monoterapii u pacientů s výchozí hodnotou počtu neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$ byl výskyt alespoň jednoho měření $< 1,5 \times 10^9/l$ 1,9 % u pacientů léčených kvetiapiinem a 1,3 % u pacientů na placebo. Výskyt posunu na $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ byl stejný (0,2%) u pacientů léčených kvetiapiinem i u pacientů na placebo. Ve všech klinických studiích (placebem kontrolovaných, otevřených, s aktivním komparátorem) u pacientů s výchozí hodnotou počtu neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$ byl výskyt alespoň jednoho posunu na hodnotu $< 1,5 \times 10^9/l$ 2,9 % a na $< 0,5 \times 10^9/l$ 0,21 % u pacientů na kvetiapiinu.

Léčba kvetiapiinem je spojována s na dávce závislým snížením hladiny hormonů štítné žlázy. Výskyt odchylky v THS byl 3,2 % u kvetiapiinu versus 2,7 % u placeba. Výskyt vzájemné potenciálně klinicky významné odchylky pro T_3 nebo T_4 a TSH v těchto klinických studiích byl vzácný a pozorované změny v hladinách hormonů štítné žlázy nebyly spojovány s klinicky významnými projevy hypotyreózy. Úbytek celkového a volného T_4 byl maximální v průběhu prvních 6 týdnů léčby kvetiapiinem. K dalšímu úbytku v průběhu dlouhodobé léčby nedocházelo. V asi 2/3 všech případů bylo ukončení léčby kvetiapiinem spojeno s vymizením účinků na celkový a volný T_4 , bez ohledu na délku léčby.

Katarakta/zákal oční čočky

V klinických studiích hodnotících kataraktogenní potenciál kvetiapiinu (200-800 mg/den) ve srovnání s risperidonem (2 až 8 mg/den) při léčbě pacientů se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou nebyl v procentu pacientů se zvýšenou opacitou čočky kvetiapin (4%) horší než risperidon (10%) v dávkách u pacientů exponovaných léčbě nejméně 21 měsíců.

Pediatrická populace

Klinická účinnost Účinnost a bezpečnost kvetiapiinu byla studována ve 3týdenní placebem kontrolované studii při léčbě mánie (n = 284 pacientů z USA ve věku 10 až 17 let). Asi 45 % populace pacientů mělo další diagnózu ADHD. Dále byla provedena 6týdenní placebem kontrolovaná studie u pacientů se schizofrenií (n = 222, věk 13 až 17 let). Z obou studií byli vyřazeni pacienti, kteří neodpovídali na kvetiapin. Léčba kvetiapiinem byla zahájena dávkou 50 mg/den, druhý den zvýšena na 100 mg/den a dále byla dávka titrována na cílovou dávku (manie 400-600 mg/den; schizofrenie 400-800 mg/den) vzestupně po 100 mg/den a podávána ve dvou nebo třech rozdělených denních dávkách.

Ve studii s mánií byl rozdíl průměrné změny LS od výchozí hodnoty v celkovém skóre YMRS (aktivní léčba minus placebo) -5,21 pro kvetiapin 400 mg/den a -6,56 pro kvetiapin 600 mg/den. Podíl pacientů odpovídajících na léčbu (zlepšení YMRS ≥ 50 %) byl 64 % pro kvetiapin 400 mg/den, 58 % pro kvetiapin 600 mg/den a 37 % pro placebo.

Ve studii se schizofrenií byl rozdíl průměrné změny LS od výchozí hodnoty v celkovém skóre PANSS (aktivní léčba minus placebo) -8,16 pro kvetiapin 400 mg/den a -9,29 pro kvetiapin 800 mg/den. Ani režim s nízkou dávkou (400 mg/den), ani vysokou (800 mg/den) dávkou kvetiapiinu nebyl lepší než placebo s ohledem na podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi definované jako pokles o ≥ 30 % oproti výchozí hodnotě v celkovém skóre PANSS. Vyšší dávky měly za následek číselně nižší podíl odpovídajících na léčbu jak u mánie, tak u schizofrenie.

Ve třetí krátkodobé placebem kontrolované klinické studii nebyl u dětí a dospívajících pacientů (10-17 let) s bipolární depresí prokázán účinek kvetiapiinu s prodlouženým uvolňováním v monoterapii.

Nejsou k dispozici údaje o udržovací léčbě či o prevenci rekurence v této věkové kategorii.

Klinická bezpečnost

V krátkodobých pediatrických studiích s kvetiapiinem popsanych výše byla frekvence EPS 12,9 % pro kvetiapin a 5,3 % pro placebo ve studii u schizofrenie, 3,6 % pro kvetiapin a 1,1 % pro placebo ve studii u bipolární mánie a 1,1 % kvetiapin a 0 % pro placebo ve studii s bipolární depresí. Frekvence zvýšení tělesné hmotnosti o ≥ 7 % ve srovnání s výchozí tělesnou hmotností byla 17 % u aktivní léčby vs. 2,5 % ve skupině s placebem ve studiích se schizofrenií a bipolární mánií a 13,7 % u aktivní léčby vs. 6,8 % u placeba ve studii s bipolární depresí. Výskyt sebevražedných příhod pro aktivní vs. placebovou větev byl 1,4 % vs. 1,3 % ve studii se schizofrenií, 1,0 % vs. 0 % ve studii s bipolární mánií a 1,1 % oproti 0 % ve studii s bipolární depresí. Během následné prodloužené sledovací fáze studie s bipolární depresí se vyskytly dva případy sebevražedných příhod u dvou pacientů, z toho jeden v té době užíval kvetiapin.

Dlouhodobá bezpečnost

26týdenní otevřené fáze akutních studií (n=380 pacientů) s kvetiapiinem dávkovaným flexibilně v rozmezí 400-800 mg/den poskytly další bezpečnostní informace. U dětí a dospívajících byl hlášen vzestup krevního tlaku; zvýšená chuť k jídlu, extrapyramidové symptomy a zvýšení sérových hladin prolaktinu byly hlášeny s vyšší frekvencí u dětí a dospívajících než u dospělých (viz body 4.4 a 4.8). Po korekci na normální růst v průběhu delší doby, byl vzestup alespoň o 0,5 standardní odchylky od bazální hodnoty

"Body Mass Indexu" (BMI) pokládán za klinicky významnou změnu; 18,3 % pacientů léčených kvetiapiinem po dobu alespoň 26 týdnů splnilo toto kritérium.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Kvetiapiin se po perorálním podání dobře vstřebává a intenzivně se metabolizuje. Biologická dostupnost kvetiapiinu není významně ovlivněna podáním spolu s jídlem. Maximální molární koncentrace aktivního metabolitu norkvetiapiinu v ustáleném stavu dosahují 35 % koncentrací kvetiapiinu.

Kvetiapiin a norkvetiapiin mají ve schváleném dávkovacím rozmezí lineární farmakokinetiku.

Distribuce v organismu

Kvetiapiin se přibližně z 83 % váže na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

Kvetiapiin je metabolizován převážně v játrech, po podání radioaktivně značeného kvetiapiinu bylo v moči nebo stolici nalezeno méně než 5 % látky v nezměněné formě. Výzkumy prováděné *in vitro* ukázaly, že hlavním enzymem, který se podílí na metabolismu kvetiapiinu zprostředkovaném cytochromem P450, je CYP3A4. Norkvetiapiin je primárně tvořen a eliminován cestou CYP3A4.

Asi 73 % radioaktivity se vyloučí močí a 21 % stolicí.

Kvetiapiin a několik jeho metabolitů (včetně norkvetiapiinu) jsou slabými inhibitory lidského cytochromu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4 *in vitro*, ale pouze v koncentracích 5-50krát vyšších než jsou koncentrace dosahované u člověka při dávkování 300 až 800 mg/den. Na základě těchto výsledků *in vitro* se zdá nepravděpodobné, že by současné podávání kvetiapiinu a jiných léčiv vedlo ke klinicky významné lékové inhibici metabolismu druhého léku zprostředkovaného cytochromem P450. Z výsledků studií na zvířatech vyplývá, že kvetiapiin může indukovat enzymy cytochromu P450, avšak ve specifické interakční studii u psychotických pacientů nebylo po podání kvetiapiinu zjištěno zvýšení aktivity cytochromu P450.

Eliminace z organismu

Poločas eliminace kvetiapiinu a norkvetiapiinu je asi 7 hodin a asi 12 hodin. Průměrná molární frakce dávky volného kvetiapiinu a aktivního metabolitu norkvetiapiinu vyloučeného do moči je méně než 5 %.

Zvláštní populace

Pohlaví

Farmakokinetika kvetiapiinu je stejná u mužů i u žen.

Starší pacienti

Průměrná clearance kvetiapiinu u starších pacientů je asi o 30-50 % nižší než u pacientů ve věku 18-65 let.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U osob s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min/1,73 m²) je průměrná clearance kvetiapiinu asi o 25 % nižší, ale individuální hodnoty clearance mohou být v rozmezí hodnot zdravých jedinců.

Pacienti s poruchou funkce jater

Průměrná plazmatická clearance kvetiapiinu se snižuje o přibližně 25 % u pacientů se známou poruchou funkce jater (stabilizovaná alkoholická jaterní cirhóza). Vzhledem k tomu, že kvetiapin je metabolizován převážně v játrech, lze očekávat zvýšení plazmatických hladin léčiva u pacientů s poškozením jaterních funkcí. U těchto pacientů je nutné snížit dávku (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Farmakokinetická data byla získána u 9 dětí ve věku 10-12 let a 12 dospívajících, kteří byli na udržovací léčbě 400 mg kvetiapiinu dvakrát denně. V rovnovážném stavu byly dávkově normalizované plazmatické koncentrace mateřské látky kvetiapiinu u dětí a dospívajících (10-17 let) všeobecně podobné jako u dospělých, ačkoliv C_{max} byla u dětí při horní hranici rozmezí pozorovaného u dospělých.

AUC a C_{max} aktivního metabolitu, norkvetiapiinu, byly vyšší, asi o 62 %, resp. 49 % u dětí (10-12 let) a o 28 %, resp. 14 % u dospívajících (13-17 let) ve srovnání s dospělými.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V sérii studií na genotoxicitu v podmínkách *in vitro* a *in vivo* nebyly zjištěny genotoxické vlastnosti. U laboratorních zvířat byly zjištěny následující odchylky v dávkách, které jsou klinicky relevantní. Tyto odchylky nebyly dosud potvrzeny v dlouhodobých klinických studiích.

U laboratorních potkanů byla zjištěna pigmentová depozita ve štítné žláze, u opic rodu *Cynomolgus* byla pozorována hypertrofie folikulárních buněk štítné žlázy, snížení koncentrace T_3 v plazmě, snížení koncentrace hemoglobinu a snížení počtu bílých a červených krvinek. U psů byla pozorována změna opacity oční čočky a katarakta (katarakta/opacita oční čočky viz bod 5.1).

Ve studii na embryofetální toxicitu u králíků byl zvýšen výskyt karpální/tarzální flexury u plodů. Tento účinek se objevil v přítomnosti zjevných účinků na samici, jako je snížený přírůstek tělesné hmotnosti. Tyto účinky byly pozorovatelné při hodnotách expozice samice podobné nebo mírně vyšší, než je expozice dosahovaná u lidí při maximální terapeutické dávce. Relevance těchto nálezů pro člověka není známa.

Ve studii fertility u laboratorních potkanů, byla pozorována hraničně snížená samčí fertilita a falešná březost, prodloužené období diestru, prodloužený nekoitální interval a snížená frekvence březosti. Tyto účinky jsou dávány do souvislosti se zvýšenými hladinami prolaktinu a nejsou přímo relevantní situací u lidí, neboť existují mezidruhové rozdíly v hormonální kontrole reprodukce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro:

Hydrogenfosforečnan vápenatý
Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Povidon
Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 400

Žlutý oxid železitý (E172) (Questax 25 mg, 100 mg potahované tablety)

Červený oxid železitý (E172) (Questax 25 mg potahované tablety)

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

4 roky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5. Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVDC/Al blistr

Balení:

Questax 25 mg potahované tablety:

30, 60 nebo 90 tablet v balení

Questax 100 mg potahované tablety:

30, 60 nebo 90 tablet v balení

Questax 200 mg potahované tablety:

30, 60 nebo 90 tablet v balení

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Questax 25 mg potahované tablety : 68/652/07-C

Questax 100 mg potahované tablety: 68/653/07-C

Questax 200 mg potahované tablety: 68/654/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 10. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 12. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 5. 2024