

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Quetiapine Accord 25 mg filmom obalené tablety  
Quetiapine Accord 100 mg filmom obalené tablety  
Quetiapine Accord 150 mg filmom obalené tablety  
Quetiapine Accord 200 mg filmom obalené tablety  
Quetiapine Accord 300 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg kvetiapínu (vo forme kvetiapínium-hemifumarátu).  
Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg kvetiapínu (vo forme kvetiapínium-hemifumarátu).  
Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg kvetiapínu (vo forme kvetiapínium-hemifumarátu).  
Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg kvetiapínu (vo forme kvetiapínium-hemifumarátu).  
Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg kvetiapínu (vo forme kvetiapínium-hemifumarátu).

Pomocná látka (Pomocné látky):

Každá 25 mg filmom obalená tableta obsahuje 13,300 mg laktózy, monohydrátu.  
Každá 100 mg filmom obalená tableta obsahuje 53,200 mg laktózy, monohydrátu.  
Každá 150 mg filmom obalená tableta obsahuje 79,800 mg laktózy, monohydrátu.  
Každá 200 mg filmom obalená tableta obsahuje 106,400 mg laktózy, monohydrátu.  
Každá 300 mg filmom obalená tableta obsahuje 159,600 mg laktózy, monohydrátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

25 mg tablety sú do ružova sfarbené, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety, hladké na oboch stranách.

100 mg tablety sú do žltá sfarbené, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety, hladké na oboch stranách.

150 mg tablety sú do svetložltá sfarbené, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety, hladké na oboch stranách.

200 mg tablety sú biele až takmer biele, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety, hladké na oboch stranách.

300 mg tablety sú biele až takmer biele, kapsulovitého tvaru, bikonvexné, filmom obalené tablety s vyrytým nápisom '300' na jednej strane a hladké na druhej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Quetiapine Accord je indikovaný na:

- o liečbu schizofrénie,
- o liečbu bipolárnej poruchy:
  - Na liečbu stredne ťažkých až ťažkých manických epizód pri bipolárnej poruche
  - Na liečbu veľkých depresívnych epizód v rámci bipolárnej poruchy

- Na prevenciu recidívy manických alebo depresívnych epizód u pacientov s bipolárnou poruchou, ktorí predtým odpovedali na liečbu kvetiapiénom.

#### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

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.

Kvetiapín sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

##### ***Dospelí***

##### **Na liečbu schizofrénie**

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

Od 4. dňa sa denná dávka titrováť na zvyčajnú účinnú dávku 300 až 450 mg/deň.

Dávku je možné upraviť na základe klinickej odpovede a individuálnej tolerancie pacienta v rozmedzí od 150 do 750 mg/deň.

##### **Na liečbu stredne ťažkých až ťažkých manických epizód bipolárnej poruchy**

Na liečbu manických epizód pri bipolárnej poruche sa majú tablety kvetiapiínu podávať dvakrát denne. Celková denná dávka počas prvých štyroch dní liečby je 100 mg (1. deň), 200 mg (2. deň), 300 mg (3. deň) a 400 mg (4. deň). Ďalšie úpravy dávkovania až do 800 mg/deň do 6. dňa sa má dosiahnuť prírastkami, ktoré nie sú väčšie ako 200 mg/deň.

Dávka sa môže upraviť na základe klinickej odpovede a individuálnej tolerancie pacienta v rozmedzí od 200 do 800 mg/deň. Zvyčajná účinná dávka je v rozmedzí od 400 do 800 mg/deň.

##### **Na liečbu veľkých depresívnych epizód pri bipolárnej poruchy**

Tablety kvetiapiínu sa majú podávať jedenkrát denne pred spaním. Celková denná dávka počas prvých štyroch dní liečby je 50 mg (1. deň), 100 mg (2. deň), 200 mg (3. deň) a 300 mg (4. deň). Odporúčaná denná dávka je 300 mg. V klinických skúšaní sa v skupine užívajúcej 600 mg nepozoroval ďalší prínos liečby v porovnaní so skupinou užívajúcou 300 mg (pozri časť 5.1). Jednotliví pacienti môžu mať prínos z dávky 600 mg. Liečbu dávkami vyššími ako 300 mg majú začať lekári so skúsenosťou s liečbou bipolárnej poruchy. Klinické skúšania naznačujú, že u jednotlivých pacientov je v prípade obáv z tolerancie liečby možné zväziť zníženie dávky na minimum 200 mg.

##### **Na prevenciu recidívy v rámci bipolárnej poruchy**

Na prevenciu recidívy manických, zmiešaných alebo depresívnych epizód v rámci bipolárnej poruchy majú pacienti, ktorí reagovali na kvetiapín pri akútnej liečbe bipolárnej poruchy, pokračovať v liečbe rovnakými dávkami lieku. Dávka sa môže upraviť v závislosti od individuálnej klinickej odpovede a tolerancie v rozmedzí 300 až 800 mg/deň podávaných dvakrát denne. Je dôležité, aby sa na udržiavaciu liečbu použila najnižšia účinná dávka.

##### ***Starší pacienti***

Tak ako iné antipsychotiká, aj tablety kvetiapiínu sa majú u starších pacientov podávať s opatnosťou, obzvlášť pri začiatocnom dávkovaní. Na základe klinickej odpovede a individuálnej tolerancie pacienta môže byť potrebné zníženie rýchlosti titrovania dávky, ako aj použitie nižšej dennej terapeutickú dávky v porovnaní s dávkou použitou u mladších pacientov. Priemerný plazmatický klírens kvetiapiínu bol u starších pacientov znížený o 30 % - 50 % v porovnaní s mladšími pacientmi.

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

##### ***Pediatrická populácia***

Užívanie tabliet kvetiapínu sa neodporúča u detí a dospelých mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom podporujúcim použitie v tejto vekovej skupine. Dostupné údaje z placebom kontrolovaných klinických skúšaní sú uvedené v častiach 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2.

### ***Porucha funkcie obličiek***

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

### ***Porucha funkcie pečene***

Kvetiapín sa v značnom rozsahu metabolizuje v pečeni. Z toho dôvodu sa má kvetiapín podávať u pacientov so známou poruchou funkcie pečene s opatrnosťou, obzvlášť pri začiatocnom nastavovaní dávky. Pacienti so známou poruchou funkcie pečene majú začať s dávkou 25 mg/deň. Dávkovanie sa má zvyšovať o prírastky 25 -50 mg/deň až kým sa nedosiahne účinná dávka, a to podľa klinickej odpovede a individuálnej tolerancie pacienta.

## **4.3 Kontraindikácie**

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

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

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Keďže kvetiapín má viacero indikácií, jeho bezpečnostný profil sa má posudzovať individuálne s ohľadom na diagnózu pacienta a podávanú dávku.

### ***Pediatrická populácia***

Kvetiapín sa neodporúča používať u detí a dospelých mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom podporujúcim použitie v tejto vekovej skupine. Klinické skúšania s kvetiapínom ukázali, že okrem známeho bezpečnostnému profilu zisteného u dospelých pacientov (pozri časť 4.8) sa niektoré nežiaduce udalosti vyskytovali u detí a dospelých mladších ako 18 rokov s vyššou frekvenciou v porovnaní s dospelými pacientmi (zvýšená chuť do jedla, zvýšenia prolaktínu v sére, vracanie, rinitída a synkopa), alebo môžu mať odlišné následky u detí a dospelých mladších ako 18 rokov (extrapyramídové symptómy a podráždenosť) a bola identifikovaná jedna nežiaduca udalosť, ktorá predtým nebola pozorovaná v štúdiách s dospelými pacientmi (zvýšenia krvného tlaku). U detí a dospelých mladších ako 18 rokov sa tiež pozorovali zmeny výsledkov vyšetrení funkcie štítnej žľazy.

Okrem toho dlhodobé bezpečnostné dôsledky liečby kvetiapínom na rast a dospievanie neboli študované dlhšie ako 26 týždňov. Dlhodobé dôsledky na kognitívny a behaviorálny vývoj nie sú známe.

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní s deťmi a dospelými mladšími ako 18 rokov so schizofréniou, bipolárnou mániou a bipolárnou depresiou, sa v súvislosti s kvetiapínom zistil zvýšený výskyt extrapyramídových symptómov (EPS) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (pozri časť 4.8).

### ***Samovražda/samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie***

Depresia je pri bipolárnej poruche spojená so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebaškodovania a samovraždy (udalosti súvisiace so samovraždou). Toto riziko pretrváva až do dosiahnutia významnej remisie. Nakoľko sa zlepšenie nemusí prejavovať počas niekoľkých prvých alebo viacerých týždňov liečby, pacientov je potrebné starostlivo sledovať, až kým nedôjde k takémuto zlepšeniu. Klinická prax všeobecne poukazuje na to, že riziko samovraždy sa môže v počiatočných štádiách zlepšovania stavu zvyšovať.

Okrem toho, lekári majú zvážiť potenciálne riziko udalostí súvisiacich so samovraždou po náhlom ukončení liečby kvetiapínom vzhľadom na známe rizikové faktory liečeného ochorenia. Iné psychické

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

Je známe, že pacientom s udalosťami súvisiacimi so samovraždou v anamnéze alebo pacientom, u ktorých sa vo významnej miere prejavujú samovražedné myšlienky pred začatím liečby, hrozí vyššie riziko samovražedných myšlienok alebo pokusov o samovraždu a počas liečby sa majú starostlivo sledovať. Meta-analýza klinických skúšaní s antidepresívami kontrolovaných placebom s dospelými pacientmi 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 s pacientmi s veľkým depresívnymi epizódami v rámci bipolárnej poruchy sa pozorovalo u mladých dospelých pacientov (mladších ako 25 rokov), ktorí sa liečili kvetiapínom, zvýšené riziko pokusov o samovraždu v porovnaní s tými, ktorí sa liečili placebom (3,0 % oproti 0 %, v uvedenom poradí). Retrospektívna populačná štúdia kvetiapínu na liečbu pacientov so závažnou depresívnou poruchou preukázala zvýšené riziko sebapoškodzovania a samovraždy počas užívania kvetiapínu s inými antidepresívami u pacientov vo veku 25 až 64 rokov, ktorí nemali sebapoškodzovanie v anamnéze.

#### ***Metabolické riziko***

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

#### ***Extrapyramídové symptómy***

V placebom kontrolovaných klinických skúšaníach s dospelými pacientmi sa kvetiapín, v porovnaní s placebom, spájal so zvýšeným výskytom extrapyramídových príznakov (EPS) u pacientov liečených na veľké depresívne epizódy v rámci bipolárnej poruchy (pozri časť 4.8 a 5.1).

Užívanie kvetiapínu sa dáva do súvislosti s rozvojom akatízie, pre ktorú je charakteristický subjektívny nepríjemný alebo rušivý nepokoj a potreba pohybovať sa, ktorú často sprevádza neschopnosť pokojne sedieť alebo stáť. Tieto prejavy sa najčastejšie vyskytujú počas prvých niekoľkých týždňov liečby. U pacientov, u ktorých sa rozvinú tieto príznaky, môže byť zvyšovanie dávky škodlivé.

#### ***Tardívna dyskinéza***

Ak sa objavia prejavy alebo príznaky tardívnej dyskinézy, je potrebné zvážiť redukciiu dávky alebo ukončenie liečby kvetiapínom. Symptómy tardívnej dyskinézy sa môžu zhoršiť alebo dokonca objaviť po ukončení liečby (pozri časť 4.8).

#### ***Ospalosť a závrat***

Liečba kvetiapínom je spojená s ospalosťou a súvisiacimi symptómami, ako je sedácia (pozri časť 4.8). V klinických skúšaníach sa počas liečby pacientov s bipolárnou depresiou začiatok účinku prejavil zvyčajne počas prvých 3 dní liečby a bol prevažne miernej až stredne silnej intenzity. Pacienti, u ktorých sa vyskytla somnolencia ťažkej intenzity, môžu potrebovať častejší kontakt počas minimálne 2 týždňov od začiatku ospalosti alebo pokiaľ sa symptómy zlepšia a môže byť potrebné zvážiť ukončenie liečby.

### ***Ortostatická hypotenzia***

Liečba kvetiapínom sa spája s ortostatickou hypotenziou a s ňou súvisiacim závratom (pozri časť 4.8), ktoré sa rovnako ako ospalosť prejavujú zvyčajne počas obdobia titrácie začiatkovej dávky. Toto môže zvýšiť incidenciu náhodných úrazov (pádov), najmä v populácii starších pacientov. Pacientom je preto potrebné odporučiť, aby boli opatrní, kým si na možné účinky liečby zvyknú.

Tablety kvetiapínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením, cerebrovaskulárnym ochorením alebo inými ochoreniami so sklonom k hypotenzii. Ak sa vyskytne ortostatická hypotenzia, predovšetkým u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením, je potrebné zvážiť redukciu dávky alebo pomalšiu titráciu dávok.

### ***Syndróm spánkového apnoe***

U pacientov užívajúcich kvetiapín sa hlásil syndróm spánkového apnoe. U pacientov súbežne užívajúcich lieky s tlmivým účinkom na centrálny nervový systém a u pacientov, ktorí majú v anamnéze spánkové apnoe alebo sú ohrození spánkovým apnoe, ako sú pacienti s nadváhou/obezitou alebo sú pacienti mužského pohlavia, sa má kvetiapín používať s opatrnosťou.

### ***Záchvaty***

V kontrolovaných klinických skúšaníach nebol žiaden rozdiel vo výskyte záchvatov u pacientov liečených kvetiapínom alebo placebom. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o incidencii záchvatov u pacientov s poruchou záchvatov v anamnéze. Ako pri iných antipsychotikách, pri liečbe pacientov so záchvatmi v anamnéze sa odporúča zvýšená opatrnosť (pozri časť 4.8).

### ***Neuroleptický malígny syndróm***

Výskyt neuroleptického malígneho syndrómu súvisí s antipsychotickou liečbou, vrátane liečby kvetiapínom (pozri časť 4.8). Klinické prejavy zahŕňajú hypertermiu, zmenu duševného stavu, svalovú rigiditu, vegetatívnu nestabilitu a zvýšené hladiny kreatínfosfokinázy. V takomto prípade sa má ukončiť liečba kvetiapínom a má sa začať primeraná liečba.

### ***Ťažká neutropénia a agranulocytóza***

V klinických skúšaníach s kvetiapínom sa hlásila závažná neutropénia (počet neutrofilov  $<0,5 \times 10^9/l$ ). Väčšina prípadov závažnej neutropénie sa vyskytla v priebehu niekoľkých mesiacov po začiatku liečby kvetiapínom. Súvislosť s dávkou lieku nebola potvrdená. V priebehu sledovania po uvedení lieku na trh došlo k niekoľkým fatálnym prípadom. Možné rizikové faktory vzniku neutropénie sú existujúci nízky počet bielych krviniek (WBC) a liekmi vyvolaná neutropénia v anamnéze. Niektoré prípady sa však vyskytli u pacientov bez existujúcich rizikových faktorov. Podávanie kvetiapínu sa má prerušiť u pacientov s počtom neutrofilov  $<1,0 \times 10^9/l$ . U pacientov sa majú sledovať prejavy a symptómy infekcie a kontrolovať počet neutrofilov (až kým nepresiahnu hodnotu  $1,5 \times 10^9/l$ ) (pozri časť 5.1).

U pacientov, u ktorých je prítomná infekcia alebo horúčka, sa má zvážiť možnosť neutropénie, obzvlášť ak predispozičný(é) faktor(y) nie sú prítomné, a títo pacienti majú byť vhodne klinicky liečení.

Pacientov je potrebné poučiť, aby ihneď hlásili výskyt prejavov/symptómov, ktoré sa zhodujú s agranulocytózou alebo infekciou (napr. horúčka, slabosť, letargia alebo bolesť v hrdle), kedykoľvek počas liečby kvetiapínom. U týchto pacientov je potrebné rýchlo vyšetriť počet WBC a absolútny počet neutrofilov (ANC - z angl. absolute neutrophil count), a to najmä v prípade chýbajúcich predispozičných faktorov.

### ***Anticholinergné (muskarínové) účinky:***

Norkvetiapín, aktívny metabolit kvetiapínu, má strednú až silnú afinitu k niekoľkým subtypom muskarínových receptorov. To prispieva k výskytu nežiaducich reakcií, ktoré odrážajú anticholinergné účinky, keď sa kvetiapín používa v odporúčaných dávkach, keď sa používa súbežne s inými liekmi s anticholinergnými účinkami a pri predávkovaní. Kvetiapín sa má používať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich lieky s anticholinergnými (muskarínovými) účinkami. Kvetiapín sa má používať s opatrnosťou u pacientov so súčasnou diagnózou retencie moču alebo s retenciou moču v anamnéze, s

klinicky významnou hypertrofiou prostaty, črevnou 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 časť 4.5.

Súbežné užívanie kvetiapínu so silným induktorom pečeneých enzýmov, ako je karbamazepín alebo fenytoín značne znižuje plazmatické koncentrácie kvetiapínu, čo môže ovplyvniť účinnosť liečby kvetiapínom. Liečba kvetiapínom u pacientov, ktorí užívajú induktor pečeneých enzýmov, sa má začať, len pokiaľ sa lekár domnieva, že prínos liečby kvetiapínom preváži možné riziká z vysadenia liečby induktora pečeneých enzýmov. Je dôležité, aby každá zmena v liečbe induktorom bola postupná, a ak je to potrebné, má sa nahradiť liekom, ktorý neindikuje pečeneé enzýmy (napr. valproanom sodným).

### ***Telesná hmotnosť***

U pacientov liečených kvetiapínom bol pozorovaný prírastok telesnej hmotnosti, a má sa monitorovať a liečiť klinicky vhodným postupom, ktorý je v súlade s používanými odporúčaniami pre antipsychotiká (pozri časť 4.8 a 5.1).

### ***Hyperglykémia***

Hlásili sa zriedkavé prípady hyperglykémie a/alebo vznik alebo zhoršenia diabetu, ktoré sa príležitostne spájali s ketoacidózou alebo kómou vrátane niekoľkých smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch sa hlásilo predchádzajúce zvýšenie telesnej hmotnosti, čo môže byť predispozičný faktor. Odporúča sa náležité klinické monitorovanie v súlade s používanými odporúčaniami pre antipsychotiká. U pacientov liečených antipsychotikami vrátane kvetiapínu sa majú sledovať prejavy a symptómy hyperglykémie (ako je polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť) a u pacientov s diabetes mellitus alebo s rizikovými faktormi pre diabetes mellitus sa má pravidelne sledovať zhoršenie glykemickej kontroly glukózy. Je potrebné pravidelne monitorovať telesnú hmotnosť.

### ***Lipidy***

V klinických skúšaniach s kvetiapínom sa pozorovalo zvýšenie hladín triglyceridov, LDL a celkového cholesterolu a zníženie hladín HDL cholesterolu (pozri časť 4.8). Zmeny hladín lipidov sa majú liečiť klinicky vhodným postupom.

### ***Predĺženie QT***

V klinických skúšaniach a pri používaní v súlade s SPC sa užívanie kvetiapínu nespájalo s trvalým predĺžením absolútneho QT intervalu.

V rámci používania kvetiapínu po jeho uvedení na trh sa hlásilo predĺženie QT intervalu pri terapeutických dávkach (pozri časť 4.8) a pri predávkovaní (pozri časť 4.9). Ako pri iných antipsychotikách, aj pri predpisovaní kvetiapínu pacientom s kardiovaskulárnym ochorením alebo s predĺžením intervalu QT v rodinnej anamnéze je potrebná zvýšená opatrnosť. Opatrnosť je tiež potrebná pri predpisovaní kvetiapínu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú interval QT, alebo so súbežne podávanými neuroleptikami, najmä u starších pacientov, u pacientov s vrodeným syndrómom dlhého QT intervalu, kongestívnym zlyhávaním srdca, hypertrofiou srdca, hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou (pozri časť 4.5).

### ***Kardiomyopatia a myokarditída***

V klinických skúšaniach a v priebehu skúseností po uvedení na trh sa hlásila 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 (SCAR, severe cutaneous adverse reactions), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS – Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné, boli pri liečbe kvetiapínom hlásené

veľmi zriedkavo. SCAR sa bežne prejavujú ako kombinácia nasledujúcich príznakov: rozsiahla kožná vyrážka alebo exfoliatívna dermatitída, horúčka, lymfadenopatia a možná eozinofília. Ak sa objavia známky a príznaky poukazujúce na tieto závažné kožné reakcie, kvetiapín sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť iná možná liečba.

#### ***Vysadenie lieku***

Akútne príznaky z vysadenia, ako je insomniá, nauzea, bolesť hlavy, hnačka, vracanie, závrat a podráždenosť sa opísali po náhlom vysadení liečby kvetiapínom. Odporúča sa postupné vysadzovanie lieku počas obdobia najmenej jedného až dvoch týždňov (pozri časť 4.8).

#### ***Starší pacienti s psychózou súvisiacou s demenciou***

Kvetiapín nie je schválený na liečbu psychózy súvisiacej s demenciou.

V randomizovaných placebom kontrolovaných klinických skúšaní s populáciou s demenciou liečených niektorými atypickými antipsychotikami sa pozorovalo približne 3-násobne zvýšené riziko cerebrovaskulárnych nežiaducich udalostí. Mechanizmus tohto zvýšeného rizika nie je známy. Zvýšené riziko sa nedá vylúčiť ani pre iné antipsychotiká alebo iné populácie pacientov. Kvetiapín sa má podávať s opatnosťou u pacientov s rizikovými faktormi pre vznik cievnej mozgovej príhody.

V metaanalýze atypických antipsychotík sa zistilo, že starší pacienti s psychózou súvisiacou s demenciou majú zvýšené riziko úmrtia oproti pacientom užívajúcim placebo. V dvoch 10-týždňových placebom kontrolovaných skúšaní s kvetiapínom v rovnakej populácii pacientov (n=710); priemerný vek: 83 rokov; rozpätie: 56 – 99 rokov) bol výskyt mortality u pacientov liečených kvetiapínom 5,5 % oproti 3,2 % v skupine s placebom. Pacienti v týchto skúšaní zomierali z rôznych príčin, ktoré zodpovedali očakávaniam pre túto populáciu.

#### ***Starší pacienti s Parkinsonovou chorobou (Parkinson's disease, PD)/parkinsonizmom***

Retrospektívna populačná štúdia kvetiapínu na liečbu pacientov s MDD preukázala zvýšené riziko úmrtia počas užívania kvetiapínu u pacientov vo veku > 65 rokov. Táto súvislosť nebola pozorovaná, keď boli pacienti s PD vylúčení z analýzy. Ak je kvetiapín predpísaný starším pacientom s PD, je potrebná zvýšená opatnosť.

#### ***Dysfágia***

Dysfágia (pozri časť 4.8) sa hlásila v súvislosti s kvetiapínom. Kvetiapín sa má používať s opatnosťou 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 hlásenia fatálnych následkov 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.

#### ***Venóznym tromboembolizmus (VTE)***

Pri antipsychotických liekoch sa hlásili prípady venózneho tromboembolizmu (VTE). Keďže u pacientov liečených antipsychotikami sú často prítomné získané rizikové faktory pre VTE, majú sa pred a počas liečby kvetiapínom identifikovať všetky možné rizikové faktory VTE a podniknúť preventívne opatrenia.

#### ***Pankreatitída***

V klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh sa hlásila pankreatitída. V rámci hlásení po uvedení lieku na trh malo veľa pacientov vo veľa prípadoch rizikové faktory, o ktorých je známe, že sú spojené s pankreatitídou, ako je zvýšenie triglyceridov (pozri časť 4.4), žlčové kamene a konzumácia alkoholu.

#### ***Doplňujúce informácie***

Údaje o kvetiapíne podávanom v kombinácii s divalproexom alebo lítiom pri akútnych stredne ťažkých až ťažkých manických epizódach sú obmedzené; kombinovaná liečba však bola dobre tolerovaná (pozri časti 4.8 a 5.1). Údaje preukázali prídavný účinok v 3. týždni.

### **Laktóza**

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

### **Tablety Quetiapine Accord obsahujú sodík**

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

### **Nesprávne používanie a zneužívanie**

Hlásili sa prípady nesprávneho používania a zneužitia. U pacientov so zneužívaním alkoholu alebo drogovou závislosťou v anamnéze sa má kvetiapín predpisovať s opatrnosťou.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Vzhľadom na primárne účinky kvetiapínu na centrálny nervový systém, sa má kvetiapín v kombinácii s inými liekmi pôsobiacimi na centrálny nervový systém alebo s alkoholom používať so zvýšenou opatrnosťou.

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

Cytochróm P450 (CYP) 3A4 je enzým, ktorý je v prvom rade zodpovedný za metabolizmus kvetiapínu sprostredkovaný cytochrómom P450. V interakčnej štúdii so zdravými dobrovoľníkmi spôsobilo súbežné podávanie kvetiapínu (v dávke 25 mg) s inhibítorom CYP3A4 - ketokonazolom 5- až 8-násobné zvýšenie AUC kvetiapínu. Na základe toho je súbežné používanie kvetiapínu s inhibítormi CYP3A4 kontraindikované. Takisto sa neodporúča konzumácia grapefruitového džúsu počas liečby kvetiapínom.

V klinickom skúšaní hodnotiacom farmakokinetiku po opakovanom podávaní kvetiapínu pred a v priebehu liečby karbamazepínom (známy induktor pečeneých enzýmov), súbežné podanie karbamazepínu signifikantne zvýšilo klírens kvetiapínu. Toto zvýšenie klírnsu znížilo systémovú expozíciu kvetiapínu (merané pomocou AUC) v priemere na 13 % hodnoty expozície kvetiapínu, ktorý sa podával samostatne; hoci u niektorých pacientov sa pozoroval väčší účinok. V dôsledku tejto interakcie sa môžu vyskytnúť nižšie plazmatické koncentrácie, čo môže ovplyvniť účinnosť liečby kvetiapínom. Súbežné podávanie kvetiapínu a fenytoínu (ďalšieho induktora mikrozomálnych enzýmov) viedlo k veľkému zvýšeniu klírnsu kvetiapínu o približne 450 %. Liečba kvetiapínom sa môže u pacientov, ktorí dostávajú induktor pečeneých enzýmov, začať len vtedy, ak lekár uváži, že prínosy kvetiapínu prevýšia riziká z vysadenia induktora pečeneých enzýmov. Je dôležité, aby akákoľvek zmena v podávaní induktora bola postupná, a ak je to potrebné, aby sa nahradil liekom, ktorý neindukuje pečeneé enzýmy (napr. valproanom sodným) (pozri časť 4.4).

Farmakokinetika kvetiapínu sa pri súbežnom podávaní s antidepresívami imipramínom (známy inhibítor CYP2D6) alebo fluoxetínom (známy inhibítor CYP3A4 a CYP2D6) signifikantne nezmenila.

Farmakokinetika kvetiapínu sa pri súbežnom podávaní s antipsychotikami risperidónom alebo haloperidolom signifikantne nezmenila. Súbežné užívanie kvetiapínu a tioridazínu spôsobilo zvýšenie klírnsu kvetiapínu približne o 70 %.

Farmakokinetika kvetiapínu sa pri súbežnom podávaní s cimetidínom nezmenila.

Farmakokinetika lítia sa pri súbežnom podávaní s kvetiapínom nezmenila.



V šesťtýždňovej randomizovanej štúdií s lítiom a kvetiapínom oproti placebo a kvetiapínu u dospelých pacientov s akútnou mániou, sa pozorovala vyššia incidencia extrapyramídových príhod (zvlášť tremor), somnolencia a zvyšovanie telesnej hmotnosti v skupine s pridaným lítiom, v porovnaní so skupinou s pridaným placebo (pozri časť 5.1).

Farmakokinetika valpronu sodného a kvetiapínu nebola klinicky významne ovplyvnená pri ich súbežnom podávaní. Retrospektívna štúdia s deťmi a dospelými, ktorí dostávali valproan, kvetiapín alebo obidve liečivá, preukázala vyšší výskyt leukopénie a netropénie v skupine liečenej kombinovanou liečbou oproti skupinám liečeným monoterapiou.

Konvenčné interakčné štúdie s bežne podávanými liekmi ovplyvňujúcimi kardiovaskulárny systém sa nevykonali.

Zvýšená opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní kvetiapínu s liekmi, o ktorých je známe, že vyvolávajú elektrolytovú nerovnováhu alebo predĺženie QT<sub>c</sub> intervalu.

U pacientov, ktorí užívali kvetiapín, sa pozorovali falošne pozitívne výsledky pri testovaní užívania metadonu a tricyklických antidepresív pomocou enzýmovej imunoanalýzy. Sporné výsledky imunoanalytického testovania sa odporúča overiť vhodnými chromatografickými technikami.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

###### *Prvý trimester*

Priemerné množstvo publikovaných údajov od gravidných žien vystavených účinku lieku (t.j. v rozmedzí 300 – 1 000 výsledkov gravidity), vrátane jednotlivých hlásení a niektorých observačných štúdií, nenaznačuje zvýšené riziko malformácií v dôsledku liečby. Avšak, na základe všetkých dostupných údajov, nie je možné vyvodit' definitívny záver. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Kvetiapín sa má preto používať počas gravidity len, ak prínosy liečby prevážia potenciálne riziká.

###### *Tretí trimester*

U novorodencov vystavených antipsychotikám (vrátane kvetiapínu) počas tretieho trimestra gravidity existuje riziko nežiaducich reakcií vrátane extrapyramídových príznakov a/alebo príznakov z vysadenia, ktoré môžu mať rozličnú intenzitu a trvanie po pôrode. Hlásil sa nepokoj, hypertónia, hypotónia, tras, somnolencia, respiračná tieseň alebo poruchy príjmu potravy. Preto je potrebné dôkladne novorodencov sledovať.

##### Dojčenie

Na základe veľmi obmedzených údajov z publikovaných hlásení o vylučovaní kvetiapínu do materského mlieka u ľudí sa zdá, že vylučovanie kvetiapínu pri podávaní v terapeutických dávkach nie je konzistentné. Vzhľadom na nedostatok spoľahlivých údajov sa má o ukončení dojčenia či ukončení liečby kvetiapínom rozhodnúť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku.

##### Fertilita

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

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Vzhľadom na primárne účinky kvetiapínu na centrálny nervový systém môže kvetiapín interferovať s činnosťami, ktoré si vyžadujú pozornosť. Preto je treba pacientov upozorniť, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje pokiaľ nie je známa ich individuálna citlivosť na tento liek.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami (Adverse Drug Reactions – ADRs) kvetiapínu ( $\geq 10\%$ ) sú somnolencia, závrat, bolesť hlavy, sucho v ústach, abstinenčné príznaky (príznaky z vysadenia liečby), zvýšenie hladín triglyceridov v sére, zvýšenie celkového cholesterolu (prevažne LDL cholesterolu), zníženie HDL cholesterolu, nárast telesnej hmotnosti, zníženie hemoglobínu a extrapyramídové príznaky.

Výskyt nežiaducich účinkov spojených s terapiou kvetiapínom, je uvedený v tabuľke nižšie (Tabuľka 1) vo formáte odporúčanom „Council for International Organizations of Medical Sciences” (CIOMS III Working Group; 1995).

### Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie spojené s liečbou kvetiapínom

Frekvencie nežiaducich účinkov sú usporiadané 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).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	zníženie hladiny hemoglobínu <sup>22</sup>	leukopénia <sup>1, 28</sup> , zníženie počtu neutrofilov, zvýšenie eozinofilov <sup>27</sup>	neutropénia <sup>1</sup> , trombocytopenia, anémia, zníženie počtu trombocytov <sup>13</sup>	agranulocytóza <sup>26</sup>		
<i>Poruchy imunitného systému</i>			hypersenzitívita (vrátane kožných alergických reakcií)		anafylaktická reakcia <sup>5</sup>	
<i>Poruchy endokrinného systému</i>		hyperprolaktinémia <sup>15</sup> , zníženie celkového T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , zníženie voľného T <sub>4</sub> <sup>24</sup> , zníženie celkového T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , zvýšenie TSH <sup>24</sup>	zníženie voľného T <sub>3</sub> <sup>24</sup> , hypotyreoidizmus <sup>21</sup>		neprimerané vylučovanie antidiuretického hormónu	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	zvýšenie hladín sérových triglyceridov <sup>10, 30</sup> zvýšenie celkového cholesterolu (predovšetkým LDL cholesterolu) <sup>11, 30</sup> zníženie HDL cholesterolu <sup>17,30</sup> , zvýšenie hmotnosti <sup>8,30</sup>	zvýšená chuť do jedla, zvýšenie hladín glukózy v krvi na hyperglykemické hladiny <sup>6, 30</sup>	hyponatrémia <sup>19</sup> , diabetes mellitus <sup>1,5</sup> , zhoršenie existujúceho diabetu	metabolický syndróm <sup>29</sup>		
<i>Psychické poruchy</i>		abnormálne sny a nočné mory, samovražedné myšlienky a samovražedné		somnambulizmus a s tým súvisiace reakcie, ako sú rozprávanie zo spánku a		

		správanie <sup>20</sup>		poruchy príjmu potravy súvisiace so spánkom		
<i>Poruchy nervového systému</i>	závrat <sup>4,16</sup> , somnolencia <sup>2,1</sup> <sup>6</sup> , bolesť hlavy, extrapyramídové symptómy <sup>1,21</sup>	dyzartria	záchvaty <sup>1</sup> , syndróm nepokojných nôh, tardívna dyskinéza <sup>1,5</sup> , synkopa <sup>4,16</sup> , stav zmätenosti			
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>		tachykardia <sup>4</sup> , palpitácie <sup>23</sup>	predĺženie QT intervalu <sup>1,12,18</sup> , bradykardia <sup>32</sup>			kardiomyopatia, myokarditída
<i>Poruchy očí</i>		rozmazané videnie				
<i>Poruchy ciev</i>		ortostatická hypotenzia <sup>4,16</sup>		venózna tromboembólia <sup>1</sup>		cievna mozgová príhoda <sup>33</sup>
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		dyspnoe <sup>23</sup>	rinitída			
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	sucho v ústach	zápcha, dyspepsia, vracanie <sup>25</sup>	dysfágia <sup>7</sup>	pankreatitída <sup>1</sup> , íleus		
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>		zvýšenie hladín alanín-aminotransferázy (ALT) v sére <sup>3</sup> , zvýšenie hladín gama-GT <sup>3</sup>	zvýšenie hladín aspartát-aminotransferázy (AST) v sére <sup>3</sup>	žltáčka <sup>5</sup> , hepatitída		
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>					angioedém <sup>5</sup> , Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>5</sup>	toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), kožná vaskulitída
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>					rabdomyolýza	
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>			zadržiavanie moču			

<i>Stavy v gravidite, šestonedelí a perinatálnom období</i>						príznaky z prerušenia liečby u novorodenca <sup>31</sup>
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>			sexuálna dysfunkcia	priapizmus, galaktorea, opuch prsníkov, menštruačné poruchy		
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	symptómy z prerušenia liečby (abstinenčné príznaky) <sup>1,9</sup>	mierna asténia, periférny edém, podráždenosť, pyrexia		malígný neuroleptický syndróm <sup>1</sup> , hypotermia		
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>				zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi <sup>14</sup>		

- (1) Pozri časť 4.4
- (2) Ospalosť sa môže vyskytnúť zvyčajne počas prvých dvoch týždňov liečby a zvyčajne ustúpi v priebehu ďalšieho podávania kvetiapínu.
- (3) U niektorých pacientov užívajúcich kvetiapín sa pozorovali asymptomatické zvýšenia (posun z normálnych hodnôt na  $\geq 3x$  ULN, nameraný kedykoľvek) sérových transamináz (ALT, AST) alebo gamma-GT hladín. Pri pokračovaní liečby sa tieto zvýšené hodnoty zvyčajne vrátili na normálne hodnoty.
- (4) Kvetiapín môže rovnako ako iné antipsychotiká, ktoré spôsobujú blokádu  $\alpha_1$ -adrenergných receptorov, spôsobiť ortostatickú hypotenziu spojenú so závratom, tachykardiou a u niektorých pacientov vyvolať synkopu, najmä počas obdobia úvodnej titrácie dávky (pozri časť 4.4).
- (5) Výpočet frekvencie týchto nežiaducich reakcií bol prevzatý len z údajov zo sledovania po uvedení lieku na trh.
- (6) Hladina glukózy v krvi nalačno  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7$  mmol/l) alebo  $\geq 200$  mg/dl alebo ( $\geq 11,1$  mmol/l) po jedle minimálne v jednom prípade.
- (7) Zvýšený výskyt dysfágie pri užívaní kvetiapínu v porovnaní s placebom sa pozoroval v klinických skúšaniach len pri bipolárnej depresii.
- (8) Zakladá sa na  $>7\%$  zvýšení telesnej hmotnosti oproti východiskovým hodnotám. Vyskytuje sa prevažne počas úvodných týždňov liečby u dospelých.
- (9) V krátkodobých, placebom kontrolovaných, monoterapeutických klinických skúšaniach zameraných na zhodnotenie symptómov súvisiacich s vysadením lieku sa pozorovali nasledovné príznaky: nespavosť, nauzea, bolesť hlavy, hnačka, vracanie, závraty a podráždenosť. Výskyt týchto reakcií významne ustúpil po 1 týždni od vysadenia lieku.
- (10) Triglyceridy  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (pacienti  $\geq 18$ -roční) alebo  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (pacienti  $<18$ -roční) minimálne v jednom prípade.
- (11) Cholesterol  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (pacienti  $\geq 18$ -roční) alebo  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (pacienti  $<18$ -roční) minimálne v jednom prípade. Veľmi často sa pozorovalo zvýšenie LDL cholesterolu o  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l). Priemerná zmena u pacientov, u ktorých došlo k tomuto zvýšeniu, bola 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).
- (12) Pozri text nižšie.
- (13) Najmenej v jednom prípade boli trombocyty  $\leq 100 \times 10^9/l$ .
- (14) Založené na hlásení nežiaducich účinkov z klinických skúšaní o zvýšení kreatínfosfokinázy v krvi nesúvisiacej s neuroleptickým malígnym syndrómom.
- (15) Hladiny prolaktínu (pacienti  $>18$ -roční):  $>20$   $\mu\text{g/l}$  ( $>869,56$  pmol/l) muži;  $>30$   $\mu\text{g/l}$  ( $>1304,34$  pmol/l) ženy kedykoľvek.
- (16) Môže viesť k pádom.
- (17) HDL cholesterol:  $<40$  mg/dl (1,025 mmol/l) muži;  $<50$  mg/dl (1,282 mmol/l) ženy v kedykoľvek.

- (18) Výskyt u pacientov ktorí majú QTc posun od  $< 450$  ms do  $\geq 450$  ms s  $\geq 30$  ms predĺžením. V placebom kontrolovaných skúšaní s kvetiapiénom bola priemerná zmena a početnosť pacientov, ktorí mali posun na klinicky významnú úroveň podobná pri kvetiapiína a placebo.
- (19) Posun  $> 132$  mmol/l na  $< 132$  mmol/l bol zaznamenaný aspoň v jednom prípade.
- (20) Prípady výskytu samovražedných myšlienok a samovražedného správania sa hlásili počas liečby kvetiapiénom alebo krátko po ukončení liečby (pozrite časti 4.4 a 5.1).
- (21) Pozri časť 5.1.
- (22) Zníženie hemoglobínu na  $\leq 13$  g/dl (8,07 mmol/l) u mužov a na  $\leq 12$  g/dl (7,45 mmol/l) u žien, sa vyskytlo najmenej v jednom prípade u 11 % pacientov užívajúcich kvetiapiín vo všetkých skúšaní vrátane predĺžených otvorených krátkodobých skúšaní. U týchto pacientov bola stredná hodnota maximálneho zníženia hemoglobínu vždy 1,50 g/dl.
- (23) Tieto hlásenia sa často vyskytli v rámci tachykardie, závratov, ortostatickej hypotenzie a/alebo základného srdcového/respiračného ochorenia.
- (24) Na základe posunu od zvyčajnej hodnoty pred podávaním lieku k potenciálne klinicky dôležitým hodnotám kedykoľvek po začatí podávania lieku vo všetkých štúdiách. Posuny v celkovom T4, voľnom T4, celkovom T3 a voľnom T3 sú definované ako  $< 0,8x$  LLN (dolná hranica normálu) (pmol/l) a posun TSH  $> 5$  mIU/l kedykoľvek.
- (25) Na základe zvýšenej frekvencie vracania u starších pacientov (vo veku  $\geq 65$  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 a na základe údajov týkajúcich sa pacientov s ťažkou neutropéniou ( $< 0,5 \times 10^9$  buniek/l) a infekciou počas všetkých klinických štúdií s kvetiapiénom (pozri časť 4.4).
- (27) Na základe posunu od zvyčajnej hodnoty pred podávaním lieku k potenciálne klinicky dôležitým hodnotám kedykoľvek po začatí podávania lieku vo všetkých štúdiách. Posun 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  $\leq 3x 10^9$  buniek/l kedykoľvek
- (29) Na základe hlásení nežiaducich udalostí metabolického syndrómu zo všetkých klinických skúšaní s kvetiapiénom.
- (30) U niektorých pacientov sa v klinických štúdiách pozorovalo zhoršenie viac ako jedného z metabolických faktorov telesná hmotnosť, glukóza v krvi a lipidy (pozri časť 4.4).
- (31) Pozri časť 4.6.
- (32) Môže sa vyskytnúť na začiatku alebo blízko začiatku liečby a je spojené s hypotenziou a/alebo synkopou. Frekvencia je založená na hláseniach bradikardie a súvisiacich udalostí vo všetkých klinických štúdiách kvetiapiínu.
- (33) Na základe jednej retrospektívnej nerandomizovanej epidemiologickej štúdie.

Pri liečbe kvetiapiénom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR), vrátane Stevensonova-Johnsonova syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS).

Pri užívaní neuroleptík sa veľmi zriedkavo hlásili prípady predĺženia QT intervalu, komorovej arytmie, náhleho nevysvetliteľného úmrtia, zastavenia činnosti srdca a torsades de pointes, tieto nežiaduce účinky sa považujú za účinky triedy neuroleptík (pori časť 4.4).

### **Pediatriká populácia**

Pre deti a dospievajúcich sa majú zväziť rovnaké nežiaduce účinky ako u dospelých uvedené vyššie. Nasledovná tabuľka sumarizuje nežiaduce účinky, ktoré sa u detí a dospievajúcich (vo veku 10 až 17 rokov) vyskytujú v skupine s vyššou frekvenciou ako v dospeljej populácii alebo nežiaduce účinky, ktoré neboli identifikované v dospeljej populácii.

**Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie na liek u detí a dospievajúcich spojené s liečbou kvetiapiénom, ktoré sa vyskytovali vo vyššej frekvencii v porovnaní s dospelými pacientmi alebo nežiaduce reakcie na liek, ktoré sa u dospelých neidentifikovali**

Frekvencie nežiaducich udalostí sú usporiadané nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

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

- (1) Hladiny prolaktínu (pacienti vo veku  $< 18$  rokov): muži  $> 20$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 869,56$   $\text{pmol/l}$ ); ženy  $> 26$   $\mu\text{g/l}$  ( $> 1130,428$   $\text{pmol/l}$ ) v ktoromkoľvek čase. U menej ako 1 % pacientov sa zvýšila hladina prolaktínu o  $> 100$   $\mu\text{g/l}$ .
- (2) Na základe klinicky významných prahových hodnôt (upravené podľa kritérií Národných ústavov zdravia) alebo zvýšenia o  $> 20$  mmHg systolického alebo  $> 10$  mmHg diastolického krvného tlaku kedykoľvek v dvoch krátkodobých (3-6 týždňov) placebom kontrolovaných klinických skúšaniach u detí a dospelých.
- (3) Poznámka: Výskyt je konzistentný s frekvenciou pozorovanou u dospelých, no môže sa u detí a dospelých spájať s odlišnými klinickými dôsledkami ako u dospelých.
- (4) Pozri časť 5.1.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## 4.9 Predávkovanie

### Symptómy

Vo všeobecnosti sa hlásili tie prejavy a symptómy, ktoré vyplývajú zo zdôrazneného známeho farmakologického účinku, t.j. ospalosť a útlm, tachykardia a hypotenzia a anticholinergné účinky. Predávkovanie môže spôsobiť predĺženie intervalu QT, záchvaty, epileptický záchvat, rabdomyolýzu, útlm dýchania, zadržiavanie moču, zmätenosť, delírium a/alebo rozrušenie, kómu a smrť.

U pacientov s existujúcim závažným kardiovaskulárnym ochorením sa môže zvýšiť riziko účinkov predávkovania (pozri časť 4.4: Ortostatická hypotenzia).

### Liečba predávkovania

K dispozícii nie je žiadne špecifické antidotum kvetiapínu. V prípade závažných prejavov sa má zvážiť možnosť použitia viacerých liekov, a odporúča sa intenzívna starostlivosť vrátane zabezpečenia a udržiavania priechodnosti dýchacích ciest, dostatočného prísunu kyslíka a ventilácie, sledovania a podpory kardiovaskulárneho systému.

Na základe publikácií v literatúre, pacienti s delíriom a agitáciou a jasným anticholinergným syndrómom sa môžu liečiť podaním fyzostigmínu 1-2 mg (za kontinuálneho monitorovania EKG). Tento postup sa neodporúča ako štandardná liečba vzhľadom na potenciálne negatívne účinky fyzostigmínu na vodivosť srdca. Fyzostigmín sa môže používať v prípade, keď nie sú prítomné EKG aberácie. Nepoužívajte fyzostigmín v prípade dysrytmií, blokády srdca akéhokoľvek stupňa alebo predĺženia QRS intervalu.

Hoci sa prevencia absorpcie predávkovania nepreskúmala, výplach žalúdka sa môže indikovať pri závažnom predávkovaní a ak je to možné, má sa vykonať do jednej hodiny od požitia. Má sa zväziť podanie aktívneho uhlia.

V prípade predávkovania kvetiapínom sa má refraktérna hypotenzia riadne liečiť vhodnými opatreniami, ako je intravenózne podanie tekutín a/alebo sympatomimetík, a má sa predísť podávaniu adrenalínu a dopamínu, pretože beta-stimulácia môže zhoršiť hypotenziu v prípade alfa-blokády vyvolanej kvetiapínom.

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antipsychotiká, diazepíny, oxazepíny, tiazepíny  
ATC kód: N05AH04

#### *Mechanizmus účinku*

Kvetiapín je atypické antipsychotikum. Kvetiapín a aktívny plazmatický metabolit, norkvetiapín interagujú s celým radom neurotransmiterových receptorov. Kvetiapín a norkvetiapín majú afinitu k sérotonínovým (5HT<sub>2</sub>) a k dopamínovým D<sub>1</sub> a D<sub>2</sub> receptorom v mozgu. Je to práve táto kombinácia receptorového antagonizmu s vyššou selektivitou pre 5-HT<sub>2</sub> receptory v pomere k D<sub>2</sub> receptorom, o ktorej sa predpokladá, že prispieva ku klinickým antipsychotickým vlastnostiam kvetiapínu a zodpovednosti za nízky výskyt extrapyramídových nežiaducich účinkov (EPS) kvetiapínu, v porovnaní s typickými antipsychotikami. Kvetiapín a norkvetiapín nemajú žiadnu zjavnú afinitu k benzodiazepínovým receptorom majú však vysokú afinitu k histamínovým a adrenergným  $\alpha_1$ -receptorom a strednú afinitu k adrenergným  $\alpha_2$ -receptorom. Kvetiapín má slabú alebo nemá žiadnu afinitu k muskarínovým receptorom, zatiaľ čo norkvetiapín má strednú až vysokú afinitu k niekoľkým muskarínovým receptorom, čo možno vysvetliť anticholinergnými (muskarínovými) účinkami. Inhibícia transportéra norepinefrínu (NET, norepinephrine transporter) a parciálne agonistické pôsobenie norkvetiapínu na 5HT<sub>1A</sub> miestach môže prispievať k terapeutickému účinku kvetiapínu ako antidepresíva.

#### *Farmakodynamický účinok*

Kvetiapín je účinný v testoch na zistenie antipsychotického účinku, akými sú testy na podmienené reflexy. Kvetiapín tiež blokuje účinky dopamínových agonistov, čo sa zistilo buď na základe behaviorálnych hodnotení alebo elektrofyziológických meraní, a zvyšuje koncentráciu dopamínových metabolitov, čo predstavuje neurochemický index blokády D<sub>2</sub> receptorov.

V predklinických testoch určených na predikciu extrapyramídových nežiaducich účinkov sa kvetiapín nepodobá typickým antipsychotikám a má profil atypického antipsychotika. Pri dlhodobom podávaní kvetiapínu nevzniká supersenzitivita dopamínových D<sub>2</sub> receptorov. Kvetiapín vyvoláva len slabú katalepsiú pri podávaní účinných dávok, ktoré blokujú dopamínové D<sub>2</sub> receptory. Kvetiapín má pri dlhodobom podávaní selektívny účinok na limbický systém, pretože blokuje depolarizáciu mezolimbických neurónov A10, nepôsobí však na nigrostriálne dopaminergné neuróny A9. Po

akútnom a chronickom podávaní kvetiapínu opiciam rodu *Cebus*, po predchádzajúcej senzibilizácii haloperidolom alebo bez neho, vykazuje kvetiapín minimálnu tendenciu k dystónii (pozri časť 4.8).

### ***Klinická účinnosť***

#### Schizofrénia

V troch klinických skúšaniach kontrolovaných placebom s pacientmi so schizofróniou s použitím rôznych dávok kvetiapínu sa nezistil rozdiel v incidencii EPS alebo počas súbežného užívania anticholinergík v liečebnej skupine s kvetiapínom a s placebom. Placebom kontrolované skúšanie hodnotiace liečbu fixnými dávkami kvetiapínu v rozsahu 78 až 750 mg/deň nepreukázalo nárast EPS alebo potrebu súbežného užívania anticholinergík. Dlhodobá účinnosť tabliet kvetiapínu v prevencii relapsov schizofrénie nebola overená v zaslepených klinických skúšaniach. V otvorených skúšaniach s pacientmi so schizofróniou bol kvetiapín účinný v udržiavaní klinického zlepšenia počas pokračujúcej liečby u pacientov, ktorí reagovali na liečbu od začiatku, čo naznačuje určitú dlhodobú účinnosť.

#### Bipolárna porucha

V štyroch placebom kontrolovaných klinických skúšaniach, v ktorých sa hodnotili dávky kvetiapínu až do 800 mg/denne pri liečbe stredne ťažkej až ťažkej manickej epizódy, v dvoch z týchto štúdií sa kvetiapín podával v monoterapii a v dvoch v kombinácii s lítiom alebo divalproexom sa nezistil rozdiel medzi skupinami pacientov liečených kvetiapínom a placebom, čo sa týka incidencie EPS alebo súbežného podávania anticholinergík.

V dvoch klinických štúdiách sa preukázalo, že kvetiapín podávaný v monoterapii je účinnejší než placebo pri potláčaní príznakov mánie pri stredne ťažkých až ťažkých formách manických epizód po 3 a 12 týždňoch liečby. Neexistujú údaje z dlhodobých klinických štúdií na preukázanie účinnosti kvetiapínu v prevencii ďalších manických alebo depresívnych epizód. Údaje o kvetiapíne v kombinácii s divalproexom alebo s lítiom po 3 a 6 týždňoch liečby stredne ťažkých až ťažkých formách manických epizód sú obmedzené; kombinovaná liečba sa však dobre znášala. Údaje preukázali aditívny účinok v 3. týždni liečby. Druhá štúdia nepreukázala aditívny účinok v 6. týždni liečby.

Priemerná stredná dávka kvetiapínu v poslednom týždni podávania bola približne 600 mg a približne 85 % pacientov užívalo dávku v rozmedzí 400 až 800 mg denne.

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

V kontinuálnej fáze v dvoch z týchto štúdií sa preukázalo, že dlhodobá liečba pacientov odpovedajúcich na tablety kvetiapínu dávke 300 alebo 600 mg je efektívnejšia v porovnaní s liečbou placebom s ohľadom na depresívne symptómy, ale bez ohľadu na manické symptómy.

V dvoch štúdiách hodnotiacich 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 do recidívy 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 valproanom.

V šesťtýždňovej randomizovanej štúdií s lítiom súbežne podávaným s tabletami kvetiapu oproti placebo súbežne podávanému s kvetiapínom dospelých pacientom s akútnou mániou bol rozdiel v priemernom zlepšení YMRS medzi skupinou s pridaným lítiom a skupinou s pridaným placebom 2,8



bodov a rozdiel v percente pacientov odpovedajúcich na liečbu (definované ako 50 % zlepšenie YMRS z východiskovej hodnoty) bol 11 % (79 % v skupine s pridaným lítiom oproti 68 % v skupine s pridaným placebom).

V jednej dlhodobej štúdií (liečba až do 2 rokov), ktorá hodnotila prevenciu rekurencie u pacientov s manickou, depresívnou alebo kombinovanou poruchou nálady, bol kvetiapín účinnejší ako placebo v predĺžení času do rekurencie ktorejkoľvek poruchy nálady (manická, kombinovaná alebo depresívna) u pacientov s bipolárnou poruchou I. Počet pacientov v skupine s kvetiapínom s poruchou nálady bol 91 (22,5 %), 208 (51,5 %) pacientov v skupine s placebom a 95 (26,1 %) v skupine liečenej lítiom. U pacientov, ktorí odpovedali na liečbu kvetiapínom, pri porovnaní pokračujúcej liečby kvetiapínom s prestavením na liečbu lítiom, výsledky preukázali, že prestavenie na liečbu lítiom nesúvisí so zvýšením času do rekurencie náladových epizód.

Klinické štúdie preukázali, že kvetiapín je účinný pri liečbe schizofrénie a mánie pri podávaní dvakrát denne, hoci farmakokinetický polčas kvetiapínu je približne 7 hodín. Tento výsledok podporujú aj údaje zo štúdie využívajúcej pozitronovú emisnú tomografiu (PET), v ktorej sa zistilo, že obsadenie 5HT<sub>2</sub> a D<sub>2</sub> receptorov kvetiapínom je zachované až počas 12 hodín. Bezpečnosť a účinnosť dávok vyšších ako 800 mg/deň sa nehodnotila.

### ***Klinická bezpečnosť***

V krátkodobých placebom kontrolovaných klinických skúšaníach so schizofréniou a bipolárnou mániou bol kumulovaný výskyt extrapyramídových príznakov podobný ako pri placebe (schizofrénia: 7,8 % pre kvetiapín a 8,0 % pre placebo; bipolárna mánia: 11,2 % pre kvetiapín a 11,4 % pre placebo). Vyššie miery extrapyramídových príznakov sa pozorovali u pacientov liečených kvetiapínom v porovnaní s pacientami liečenými placebom v krátkodobých, placebom kontrolovaných klinických skúšaníach s MDD a bipolárnou depresiou. V krátkodobých placebom kontrolovaných skúšaníach s bipolárnou depresiou bol kumulovaný výskyt extrapyramídových príznakov 8,9 % pre kvetiapín v porovnaní s 3,8 % pre placebo. V krátkodobých placebom kontrolovaných klinických skúšaníach s monoterapiou závažnej depresívnej poruchy bol kumulovaný výskyt extrapyramídových príznakov 5,4 % pre kvetiapín tablety s predĺženým uvoľňovaním a 3,2% pre placebo. V krátkodobom placebom kontrolovanom skúšaní s monoterapiou so staršími pacientmi so závažnou depresívnou poruchou bol kumulovaný výskyt extrapyramídových príznakov 9,0 % pre kvetiapín tablety s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s 2,3 % pre placebo. Pri bipolárnej depresii aj pri MDD výskyt jednotlivých nežiaducich udalostí (napr. akatázia, extrapyramídové poruchy, tras, diskinezia, dystónia, nepokoj, mimovoľné svalové kontrakcie, psychomotorická hyperaktivita a svalová stuhnutosť) neprekročil 4 % v žiadnej liečenej skupine.

V krátkodobých placebom kontrolovaných štúdiách s fixnou dávkou (50 mg/deň až 800 mg/deň), (trvajúcich 3 až 8 týždňov) bol priemerný prírastok na telesnej hmotnosti pacientov liečených kvetiapínom v rozsahu od 0,8 kg pre 50 mg dennú dávku do 1,4 kg pre 600 mg dennú dávku (s nižším prírastkom pre 800 mg dennú dávku), v porovnaní s 0,2 kg pre pacientov liečených placebom. Percento pacientov liečených kvetiapínom, ktorí pribrali  $\geq 7$  % telesnej hmotnosti bol v rozsahu od 5,3 % pre 50 mg dennú dávku do 15,5 % pre 400 mg dennú dávku (s nižším prírastkom pre 600 a 800 mg dennú dávku), v porovnaní s 3,7 % pre pacientov liečených placebom.

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

Dlhodobé skúšania na prevenciu relapsu mali otvorené obdobie (medzi 4 až 36 týždňami), keď sa pacienti liečili kvetiapiénom, s následným randomizovaným obdobím vysadenia, kedy boli pacienti randomizovaní na kvetiapín alebo na placebo. U pacientov, ktorí boli randomizovaní na kvetiapín bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti počas otvoreného obdobia 2,56 kg, a v 48. týždni randomizovaného obdobia bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti 3,22 kg v porovnaní s východiskovým stavom otvorenej štúdie. U pacientov, ktorí boli randomizovaní na placebo bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti počas otvorenej štúdie 2,39 kg, a v 48. týždni randomizovaného obdobia bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti 0,89 kg, v porovnaní s východiskovým stavom otvorenej štúdie.

V placebom kontrolovaných štúdiách so staršími pacientmi s psychózou súvisiacou s demenciou, nebol výskyt cerebrovaskulárnych nežiaducich udalostí na 100 paciento-rokov vyšší u pacientov liečených kvetiapiénom v porovnaní s pacientmi liečenými placebom.

Vo všetkých krátkodobých placebom kontrolovaných skúšaniach s monoterapiou s pacientmi s počiatočným počtom neutrofilov  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , bola incidencia aspoň jedného posunu počtu neutrofilov na  $< 1,5 \times 10^9/l$  u 1,9 % pacientov liečených kvetiapiénom v porovnaní s 1,5 % pacientov liečených placebom. Incidencia posunu na  $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$  bola rovnaká (0,2 %) u pacientov liečených kvetiapiénom ako u pacientov liečených placebom. Vo všetkých klinických skúšaniach (placebom kontrolované otvorené štúdie s aktívnym komparátorom) s pacientmi s počiatočným počtom neutrofilov  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  bola incidencia aspoň jedného posunu počtu neutrofilov na  $< 1,5 \times 10^9/l$  2,9 % a na  $< 0,5 \times 10^9/l$  bola 0,21 % u pacientov liečených kvetiapiénom.

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

Redukcia celkového a voľného  $T_4$  bola najväčšia počas prvých šiestich týždňov liečby kvetiapiénom, v priebehu dlhodobej liečby nedošlo k jeho ďalšej redukcii. V približne 2/3 všetkých prípadov sa ukončenie liečby kvetiapiénom spájalo so zmenou účinkov na celkový a voľný  $T_4$ , bez ohľadu na dĺžku trvania liečby.

#### Katarakty/zákal šošovky

V klinickom skúšaní, ktoré hodnotilo kataraktogenitu kvetiapiínu (200-800 mg/deň) oproti risperidónu (2-8 mg) u pacientov so schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou, percento pacientov so zvýšeným stupňom zakalenia šošovky nebolo vyššie pri kvetiapiíne (4 %) v porovnaní s risperidónom (10 %), u pacientov s expozíciou trvajúcou 21 mesiacov.

### **Pediatrická populácia**

#### Klinická účinnosť

Účinnosť a bezpečnosť kvetiapiínu sa študovala v 3-týždňovej placebom kontrolovanej štúdií zameranej na liečbu mánie (n=248 pacientov z USA, vo veku 10-17). Okolo 45 % populácie pacientov malo ďalšiu diagnózu ADHD (= Attention Deficit Hyperactive Disorder - porucha pozornosti sprevádzaná hyperaktivitou). Okrem toho sa uskutočnila 6-týždňová placebom kontrolovaná štúdia na liečbu schizofrénie (n=222 pacientov, vo veku 13-17). Pacienti, u ktorých sa zistilo, že nereagujú na kvetiapín, boli z oboch štúdií vylúčení. Liečba tabletami kvetiapiínu sa začala dávkou 50 mg/deň a na 2. deň sa dávka zvýšila na 100 mg/deň; následne bola dávka titrovaná na cieľovú dávku (pri mánií 400–600 mg/deň; pri schizofrénii 400–800 mg/deň), pričom sa použili zvýšenia 100 mg/deň podávané dva alebo tri razy denne.

V štúdií s mániou bol rozdiel najmenších štvorcov priemernej zmeny oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre YMRS (=Young Mania Rating Scale – stupnica hodnotiaca mánie dospelých) (aktívna liečba mínus placebo) –5,21 po tabletách kvetiapiínu v dávke 400 mg/deň a –6,56 po tabletách

kvetiapínu v dávke 600 mg/deň. Podiel reagujúcich (zlepšenie YMRS  $\geq 50$  %) bol 64 % po tabletách kvetiapínu v dávke 400 mg/deň, 58 % po dávke 600 mg/deň a 37 % v ramene s placebom.

V štúdií zameranej na schizofréniu bol rozdiel priemernej zmeny metódou najmenších štvorcov od východiskovej hodnoty v celkovom skóre PANSS (The Positive and Negative Syndrom Scale – stupnica pozitívnych a negatívnych syndrómov) (aktívne mínus placebo) –8,16 po tabletách kvetiapínu v dávke 400 mg/deň a –9,29 po tabletách kvetiapínu v dávke 800 mg/deň. Kvetiapín nebol ani pri nízkych dávkach (400 mg/deň), ani v rámci režimu s vysokými dávkami (800 mg/deň) lepší ako placebo z hľadiska percenta pacientov, ktorí dosiahli reakciu, definovanú ako  $\geq 30$  % zníženie oproti pôvodnej hodnote v totálnom skóre PANSS. Pri mánií ako aj schizofrénií boli výsledkom vyšších dávok číselne nižšie reakčné pomery.

V tretej krátkodobej placebom kontrolovanej klinickej štúdií monoterapie tabletami kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním u detských a dospelých pacientov (vo veku 10–17 rokov) s bipolárnou depresiou nebola účinnosť preukázaná.

U tejto vekovej skupiny nie sú k dispozícii žiadne údaje o udržaní účinku alebo prevencii rekurencie.

#### Klinická bezpečnosť

V krátkodobých pediatrických skúšaní s kvetiapínom opísaných vyššie bola frekvencia EPS v aktívnom ramene oproti placebu 12,9 % oproti 5,3 % v skúšaní so schizofréniou, 3,6 % oproti 1,1 % v skúšaní s bipolárnou mániou a 1,1 % oproti 0 % v skúšaní s bipolárnou depresiou. Frekvencia nárastu telesnej hmotnosti  $\geq 7$  % v porovnaní s východiskovou hodnotou bola v aktívnom ramene oproti placebu 17 % oproti 2,5 % v skúšaní so schizofréniou a bipolárnou mániou a 13,7 % oproti 6,8 % v skúšaní s bipolárnou depresiou. Frekvencia príhod súvisiacich so samovraždou bola v aktívnom ramene oproti placebu 1,4 % oproti 1,3 % v skúšaní so schizofréniou, 1,0 % oproti 0 % v skúšaní s bipolárnou mániou a 1,1 % oproti 0 % v skúšaní s bipolárnou depresiou. Počas predĺženej fázy následného sledovania po liečbe v štúdií s bipolárnou depresiou boli dve dodatočné udalosti súvisiace so samovraždou u dvoch pacientov; jeden z týchto pacientov užíval kvetiapín v čase udalosti.

#### Dlhodobá bezpečnosť

26-týždňové otvorené predĺženie krátkodobého skúšania (n=380 pacientov) s tabletami kvetiapínu s flexibilným dávkovaním 400–800 mg/deň poskytlo doplňujúce bezpečnostné údaje. U detí a dospelých sa hlásilo zvýšenie krvného tlaku a u detí a dospelých sa zaznamenal častejší výskyt zvýšenej chuti do jedla, extrapyramídových symptómov a zvýšenia sérového prolaktínu ako u dospelých pacientov (pozri časť 4.4. a časť 4.8). Čo sa týka nárastu telesnej hmotnosti, po korekcii na normálny rast v priebehu dlhšieho času, bol vzostup najmenej 0,5 smerodajnej odchýlky od východiskovej hodnoty „Body Mass Index“ (BMI) pokladaný za klinicky významnú zmenu; 18,3 % pacientov liečených kvetiapínom v čase najmenej 26 týždňov zodpovedalo tomuto kritériu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpcia

Kvetiapín sa po perorálnom podaní dobre absorbuje a rozsiahle sa metabolizuje. Biologická dostupnosť kvetiapínu nie je signifikantne ovplyvnená pri podaní s jedlom. Maximálne rovnovážne molárne koncentrácie aktívneho metabolitu norkvetiapínu predstavujú 35 % koncentrácií kvetiapínu.

Farmakokinetika kvetiapínu a norkvetiapínu je lineárna v celom schválenom dávkovom intervale.

#### Distribúcia

Približne 83 % kvetiapínu sa viaže na plazmatické proteíny.

#### Biotransformácia

Kvetiapín sa rozsiahle metabolizuje v pečeni. Po podaní rádioaktívne značeného kvetiapínu je možné v moči alebo v stolici nájsť menej ako 5 % pôvodnej zlúčeniny v nezmenenej forme. *In vitro* skúšky

ukázali, že hlavným enzýmom, ktorý sa podieľa na metabolizme kvetiapínu sprostredkovanom cytochrómom P450, je CYP3A4. Norkvetiapín sa tvorí a vylučuje najmä pomocou CYP3A4.

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

Kvetiapín a niekoľko jeho metabolitov (vrátane norkvetiapínu) sú slabými inhibítormi aktivít ľudského cytochrómu P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4 v podmienkach *in vitro*. *In vitro* CYP inhibícia sa pozorovala iba v koncentráciách približne 5 až 50-krát vyšších, ako sú koncentrácie dosiahnuté u ľudí pri dávke v rozsahu od 300 do 800 mg denne. Na základe *in vitro* výsledkov týchto prác sa zdá nepravdepodobné, že by súbežné podávanie kvetiapínu a iných liečiv viedlo ku klinicky významnej liekovej inhibícii metabolizmu druhého lieku, ktorý je tiež sprostredkovaný cytochrómom P450. Na základe štúdií na zvieratách sa zdá, že kvetiapín môže indukovať cytochróm P450. V špecifickej interakčnej štúdií s psychotickými pacientmi sa však nezistilo žiadne zvýšenie aktivity cytochrómu P450 po podaní kvetiapínu.

#### Eliminácia

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

#### *Osobitné skupiny pacientov*

##### Pohlavie

Farmakokinetika kvetiapínu sa nelíši u mužov a žien.

##### Starší pacienti

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

##### Porucha funkcie obličiek

U osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je priemerný klírens kvetiapínu v plazme asi o 25 % nižší, ale individuálne hodnoty klírensu sú v rozmedzí hodnôt zdravých jedincov.

##### Porucha funkcie pečene

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

#### **Pediatriká populácia**

Farmakokinetické údaje sa získali od 9 detí vo veku 10 až 12 rokov a od 12 dospievajúcich, ktorí boli na udržiavacej liečbe s dávkou 400 mg kvetiapínu dvakrát denne. V rovnovážnom stave boli dávkovo normalizované plazmatické koncentrácie materskej látky kvetiapínu u detí a dospievajúcich (vo veku 10 až 17 rokov) vo všeobecnosti podobné ako u dospelých, hoci C<sub>max</sub> bola u detí na hornej hranici rozmedzia pozorovaného u dospelých. AUC a C<sub>max</sub> aktívneho metabolitu, norkvetiapínu, boli vyššie, približne o 62 % a 49 %, v uvedenom poradí, u detí (vo veku 10 až 12 rokov) a o 28 % a 14 %, v uvedenom poradí, u dospievajúcich (vo veku 13 až 17 rokov) v porovnaní s dospelými.

#### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V niekoľkých *in vitro* a *in vivo* štúdiách genotoxicity sa nezistil žiaden dôkaz genotoxicity. Pri podávaní klinicky významných dávok laboratórnym zvieratám sa zistili nasledovné odchýlky, ktoré sa však v dlhodobých klinických výskumoch nepotvrdili.

U potkanov sa pozorovalo ukládanie pigmentu do tkaniva štítnej žľazy; u opíc rodu *Cynomolgus* sa pozorovala hypertrofia tyreoidálnych folikulárnych buniek, zníženie plazmatických hladín T<sub>3</sub>, znížená

koncentrácia hemoglobínu, zníženie počtu červených a bielych krviniek; u psov sa pozoroval zákal šošovky a katarakty. (Katarakty/zákal šošovky, pozri časť 5.1)

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

V štúdiu fertility na potkanoch 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 ľudí kvôli rozdielom v hormonálnej kontrole reprodukcie jednotlivých druhov.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

laktóza, monohydrát  
karboxymetyľškrob A, sodná soľ  
hydrogenfosforečnan vápenatý, dihydrát  
povidón K 30  
celulóza, mikrokryštalická (PH 102)  
stearát horečnatý

Filmový obal tablety:

25 mg:

hypromelóza 6cP  
oxid titaničitý  
makrogol 400  
žltý oxid železitý  
červený oxid železitý

100 mg:

hypromelóza 6cP  
oxid titaničitý  
makrogol 400  
žltý oxid železitý

150 mg: hypromelóza 6cP

oxid titaničitý  
makrogol 400  
žltý oxid železitý

200 mg:

hypromelóza E-5  
makrogol 400  
oxid titaničitý

300 mg:

hypromelóza E-5  
makrogol 400  
oxid titaničitý

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

30 mesiacov

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/hliníkové blistre vo veľkosti balenia 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 a 100 tabliet v papierovej škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Taśmowa 7

02-677 Varšava

Poľsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)**

Quetiapine Accord 25 mg filmom obalené tablety: 68/0049/11-S

Quetiapine Accord 100 mg filmom obalené tablety: 68/0050/11-S

Quetiapine Accord 150 mg filmom obalené tablety: 68/0051/11-S

Quetiapine Accord 200 mg filmom obalené tablety: 68/0052/11-S

Quetiapine Accord 300 mg filmom obalené tablety: 68/0053/11-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 16. mája 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 07. januára 2019

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2022