

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1 NÁZOV LIEKU

Quetiapine Accord 50 mg filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním

2 KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 50 mg filmom obalená tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 50 mg kvetiapínu (vo forme kvetiapínium-fumarátu).

Pomocná látka so známym účinkom: 140,925 mg monohydrátu laktózy v tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3 LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním

Broskyňovo sfarbené okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s označením „Q50“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

Poznámka: Priemer tablety 11,2 ±0,2 mm

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním je indikovaný:

- na liečbu schizofrénie
- na liečbu bipolárnej afektívnej poruchy:
 - na liečbu stredne ťažkých až ťažkých manických epizód pri bipolárnej afektívnej poruche,
 - na liečbu epizód veľkej depresie pri bipolárnej afektívnej poruche,
 - na prevenciu návratu manických alebo depresívnych epizód u pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou, ktorí predtým reagovali na liečbu kvetiapínom,
- ako prídavná liečba veľkých depresívnych epizód u pacientov s veľkou depresívnou poruchou (*Major Depressive Disorder*, MDD), u ktorých odpoveď na monoterapiu antidepresívami bola suboptimálna (pozri časť 5.1). Pred začatím liečby, je potrebné aby lekár zvážil bezpečnostný profil lieku Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pre každú indikáciu existuje odlišná dávkovacia schéma. Preto je nutné zabezpečiť, aby boli pacientom podané jasné informácie o primeranom dávkovaní pre ich ochorenie.

Dospelí

Liečba schizofrénie a stredne ťažkých až ťažkých manických epizód pri bipolárnej afektívnej poruche

Liek Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním sa má podávať aspoň hodinu pred jedlom. Celková denná dávka na začiatku terapie je 300 mg (1. deň) a 600 mg (2. deň). Odporúčaná denná dávka je 600 mg, ak je to však klinicky opodstatnené, môže sa zvýšiť až na 800 mg denne. V závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti pacienta sa má dávka upraviť v rámci účinného dávkového rozpätia od 400 mg/deň do 800 mg/deň. Pri udržiavacej liečbe v prípade schizofrénie nie je potrebné upravovať dávkovanie.

Liečba veľkých depresívnych epizód pri bipolárnej afektívnej poruche

Liek Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním sa podávajú pred spaním. Denná dávka počas prvých 4 dní terapie je 50 mg (1. deň), 100 mg (2. deň), 200 mg (3. deň) a 300 mg (4. deň). Odporúčaná denná dávka je 300 mg. V klinických štúdiách sa nepozoroval ďalší prínos liečby v skupine, ktorá dostávala dávku 600 mg, v porovnaní so skupinou, ktorá dostávala dávku 300 mg (pozri časť 5.1). Dávka 600 mg môže byť prínosom pre jednotlivých pacientov. Liečbu dávkami nad 300 mg majú začínať lekári so skúsenosťami s liečbou bipolárnej afektívnej poruchy. Klinické štúdie ukázali, že u pacientov s problémom so znášanlivosťou liečby, je možné zväziť zníženie dávky na minimum 200 mg.

Prevenia recidívy v rámci bipolárnej afektívnej poruchy

Pri prevencii návratu manických, zmiešaných alebo depresívnych epizód pri bipolárnej afektívnej poruche majú pacienti, ktorí odpovedali na liečbu liekom Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním pri akútnej liečbe bipolárnej afektívnej poruchy, pokračovať v terapii liekom Quetiapine Accord filmom obalenými tabletami s predĺženým uvoľňovaním s rovnakou dávkou podávanou pred spaním. Dávka sa môže upraviť u jednotlivého pacienta v závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti v rámci rozpätia dávky 300 mg/deň až 800 mg/deň. Je dôležité, aby sa pri udržiavacej liečbe užívala najnižšia účinná dávka.

Prídavná liečba veľkých depresívnych epizód u pacientov s veľkou depresívnou poruchou (MDD)

Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním sa majú užívať pred spaním. Denná dávka je na začiatku liečby 50 mg v 1. a 2. deň a 150 mg v 3. a 4. deň. Antidepresívny účinok bol pozorovaný pri dávkach 150 mg/deň a 300 mg/deň v krátkodobých klinických skúškach s kvetiapínom ako prídavnou liečbou (k amitriptylínu, bupropiónu, citalopramu, duloxetínu, escitalopramu, fluoxetínu, paroxetínu, sertralínu a venlafaxínu – pozri časť 5.1.) a pri dávke 50 mg/deň v krátkodobých klinických skúškach s kvetiapínom ako monoterapiou. Pri vyšších dávkach existuje zvýšené riziko vzniku nežiaducich účinkov. Preto je potrebné, aby lekár zabezpečil, aby sa na liečbu použila čo najnižšia účinná dávka, začínajúc od 50 mg/deň. Potreba zvýšiť dávku zo 150 mg/deň na 300 mg/deň má vychádzať z individuálneho hodnotenia pacienta.

Prechod z užívania tabliet kvetiapínu s okamžitým uvoľňovaním (Quetiapine Accord filmom obalené tablety)

Pre pohodlnejšie dávkovanie môžu pacienti, ktorí sú súčasne liečení tabletami kvetiapínu s okamžitým uvoľňovaním (Quetiapine Accord filmom obalené tablety) v rozdelených dávkach, prejsť na užívanie lieku Quetiapine Accord tablety s predĺženým uvoľňovaním v dávke ekvivalentnej celkovej dennej dávke užívanej raz denne. Môže byť potrebná individuálna úprava dávkovania.

Starší pacienti

Podobne ako ostatné antipsychotiká a antidepresíva aj liek Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním sa má užívať s opatrnosťou u starších pacientov, a to najmä počas úvodného obdobia stanovovania dávky. Môže byť potrebné zvoliť pomalšiu rýchlosť titrovania dávky a nižšiu dennú terapeutickú dávku ako u mladších pacientov. Priemerný plazmatický klírens kvetiapínu bol u starších pacientov znížený o 30 – 50 % v porovnaní s mladšími pacientmi. Starší pacienti majú liečbu

začínať od dávky 50 mg na deň. Dávka sa môže zvyšovať o prírastok 50 mg/deň až do dosiahnutia účinnej dávky v závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti individuálneho pacienta.

Liečba starších pacientov s veľkými depresívnymi epizódami pri veľkej depresívnej poruche (MDD) sa má začať dávkou 50 mg/deň v 1. až 3. deň, zvýšenou na 100 mg/deň 4. deň a na 150 mg/deň 8. deň. Má sa podať najnižšia účinná dávka začínajúc od 50 mg/deň. Ak je na základe individuálneho posúdenia pacienta potrebné zvýšiť dávku na 300 mg/deň, nemá to byť skôr ako v 22. dni liečby.

Účinnosť a bezpečnosť u pacientov nad 65 rokov s epizódami depresie pri bipolárnej afektívnej poruche neboli hodnotené.

Pediatrická populácia

Užívanie lieku Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov pre nedostatok údajov, ktoré by podporili jeho užívanie v tejto vekovej skupine. Dostupné dôkazy získané z placebo 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 je vo veľkej miere metabolizovaný pečeňou. Preto sa Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním má užívať opatrne u pacientov so známym poškodením pečene, najmä počas úvodného obdobia stanovovania dávky. Pacienti s poškodením pečene majú začať s dávkou 50 mg/deň. Dávkovanie sa môže zvyšovať o prírastky 50 mg/deň až do dosiahnutia účinnej dávky v závislosti od klinickej odpovede a znášanlivosti individuálneho pacienta.

Spôsob podávania

Liek Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním sa má podávať raz denne a bez jedla. Tablety sa majú prehĺtať celé a nemajú sa deliť, žuvať ani drviť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo (liečivá) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Keďže liek Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním má niekoľko indikácií, bezpečnostný profil sa má posudzovať individuálne s ohľadom na diagnózu pacienta a na podávanú dávku.

Dlhodobá účinnosť a bezpečnosť liečby kvetiapiénom u pacientov s MDD nebola hodnotená ako prídavná liečba, ale bola hodnotená dlhodobá účinnosť a bezpečnosť liečby kvetiapiénom u dospelých pacientov ako monoterapia (pozri časť 5.1).

Pediatrická populácia

Užívanie kvetiapiínu sa neodporúča u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov pre nedostatok údajov na podporu užívania v tejto vekovej skupine. Klinické skúšania s kvetiapiénom ukázali, že okrem známeho bezpečnostného profilu identifikovaného u dospelých (pozri časť 4.8) sa vyskytli isté nežiaduce udalosti častejšie u detí a dospievajúcich v porovnaní s dospelými (zvýšená chuť do jedla, zvýšenie sérových hladín prolaktínu, vracanie, nádcha a synkopa) alebo môžu mať u detí a dospievajúcich iné dôsledky (extrapyramídové symptómy a podráždenosť) a tiež bola identifikovaná

jedna nežiaduca udalosť, ktorá doposiaľ nebola pozorovaná v štúdiách s dospelými pacientami (zvýšenie krvného tlaku). U detí a dospievajúcich boli tiež pozorované zmeny vo funkčných testoch štítnej žľazy.

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

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

Samovražda/samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie

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

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

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

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

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

V krátko trvajúcich, placebom kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov s veľkými depresívnymi epizódami v rámci bipolárnej poruchy sa pozorovalo u dospievajúcich pacientov (mladších ako 25 rokov), ktorí boli liečení kvetiapiénom, zvýšené riziko pokusov o samovraždu v porovnaní s tými, ktorí dostávali placebo (3,0 % oproti 0 %, v uvedenom poradí). V klinických štúdiách u pacientov s veľkou depresívnou poruchou bol výskyt pokusov o samovraždu pozorovaný u dospievajúcich pacientov (mladších ako 25 rokov) 2,1 % (3/144) pri kvetiapiéne a 1,3 % (1/75) pri placebe. Retrospektívna štúdia s kvetiapiénom zameraná na populáciu liečených pacientov s veľkými depresívnymi epizódami ukázala zvýšené riziko sebapoškodzovania a samovrážd u pacientov vo veku 25 až 64 rokov bez toho, aby sa u nich v minulosti vyskytli prípady sebapoškodzovania počas liečby kvetiapiénom spolu s inými antidepresívami.

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 štúdiách, sa majú u pacienta na začiatku liečby vyšetriť metabolické parametre a akékoľvek zmeny týchto

parametrov sa majú počas liečby pravidelne kontrolovať. Zhoršenie týchto parametrov sa má primerane liečiť (pozri tiež časť 4.8).

Extrapiramídové príznaky

V placebom kontrolovaných klinických skúšaniach s dospelými pacientmi bol kvetiapín spojený so zvýšeným výskytom extrapyramídových symptómov (EPS) v porovnaní s placebom u pacientov s epizódami veľkej depresie pri bipolárnej afektívnej poruche a veľkej depresívnej poruche (pozri časti 4.8 a 5.1).

Užívanie kvetiapínu sa dáva do súvisu so vznikom akatízie, pre ktorú je charakteristický subjektívne nepríjemný alebo tiesnivý nepokoj a potreba byť v pohybe, ktorú často sprevádza neschopnosť pokojne sedieť alebo stáť. Tieto prejavy sa najčastejšie vyskytujú počas prvých týždňov liečby. U pacientov, u ktorých sa rozvinú tieto príznaky, môže mať zvyšovanie dávky škodlivé účinky.

Tardívna dyskinéza

Ak sa objavia prejavy alebo symptómy tardívnej dyskinézy, má sa zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie podávania kvetiapínu. Symptómy tardívnej dyskinézy sa môžu zhoršiť alebo dokonca objaviť po ukončení liečby (pozri časť 4.8).

Ospalosť a závraty

Liečba kvetiapínom bola spojená s ospalosťou a podobnými symptómami, ako je sedácia (pozri časť 4.8). V klinických skúšaniach liečby u pacientov s depresiou pri bipolárnej afektívnej poruche a u pacientov s veľkou depresívnou poruchou sa tieto príznaky prejavili obvykle počas prvých 3 dní liečby a mali prevažne slabú až miernu intenzitu.

Pacienti, ktorí pociťujú veľmi intenzívnu ospalosť, môžu vyžadovať častejšie kontroly po dobu minimálne 2 týždňov od výskytu ospalosti alebo dovedy, kým sa symptómy nezlepšia a môže byť potrebné zvážiť ukončenie liečby.

Ortostatická hypotenzia

Liečba kvetiapínom sa dáva do súvisu s ortostatickou hypotenziou a so závratmi s ňou spojenými (pozri časť 4.8), ktorých výskyt bol podobne ako v prípade somnolencie zaznamenaný zvyčajne počas počiatočného obdobia titrovania dávky. To môže zvyšovať výskyt náhodných úrazov (pádov), a to najmä u starších pacientov. Preto sa má pacientom odporúčať zvýšená opatrnosť, kým si na možné účinky liečby zvyknú.

Kvetiapín sa má užívať s opatrnosťou u pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením, cerebrovaskulárnym ochorením alebo inými stavmi predisponujúcimi k hypotenzii. Ak sa vyskytne ortostatická hypotenzia, treba zvážiť zníženie dávky alebo pomalšiu titráciu dávky, najmä u pacientov s existujúcim kardiovaskulárnym ochorením.

Syndróm spánkového apnoe

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

Záchvaty

V kontrolovaných klinických skúšaniach nebol žiaden rozdiel vo výskyte záchvatov u pacientov liečených kvetiapínom alebo tými, ktorým sa podávalo placebo. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o výskyte záchvatov u pacientov so záchvatovým ochorením v anamnéze. Pri liečení pacientov so záchvatmi v anamnéze sa odporúča opatrnosť ako pri iných antipsychotikách (pozri časť 4.8).

Neuroleptický malígny syndróm

Neuroleptický malígný syndróm sa dáva do súvisu s antipsychotickou liečbou vrátane liečby kvetiapiénom (pozri časť 4.8). Klinická manifestácia zahŕňa hypertermiu, zmenený mentálny stav, svalovú rigiditu, autonómnou nestabilitu a zvýšenie kreatínfosfokinázy. V takomto prípade je nutné ukončiť užívanie kvetiapiínu a podať vhodnú liečbu.

Ťažká neutropénia a agranulocytóza

Ťažká neutropénia (počet neutrofilov $<0,5 \times 10^9/l$) bola menej často zaznamenaná v klinických skúšaní kvetiapiínu. Väčšina prípadov ťažkej neutropénie sa vyskytla v priebehu niekoľkých mesiacov po začiatku terapie kvetiapiénom. Nebol tu zjavný vzťah k dávke. Počas obdobia po uvedení lieku na trh boli niektoré prípady smrteľné. Možné rizikové faktory neutropénie zahŕňajú preexistujúci nízky počet bielych krviniek (*white blood cell*, WBC) a liekmi vyvolanú neutropéniu v anamnéze. Niektoré prípady sa však vyskytli u pacientov bez preexistujúcich rizikových faktorov. Podávanie kvetiapiínu sa má ukončiť u pacientov s počtom neutrofilov $<1,0 \times 10^9/l$. Pacientov je nutné pozorovať, či sa u nich neobjavia prejavy a príznaky infekcie, a treba sledovať ich počty neutrofilov (pokiaľ neprekročia hodnotu $1,5 \times 10^9/l$). (pozri časť 5.1).

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

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

Anticholinergické (muskarínové) účinky

Norkvetiapín, aktívny metabolit kvetiapiínu, má stredne silnú až silnú afinitu k niekoľkým podtypom muskarínových receptorov. To prispieva k výskytu nežiaducich reakcií odrážajúcich anticholinergické účinky, keď sa kvetiapiín používa v odporúčaných dávkach, keď sa používa súbežne s inými liekmi s anticholinergickým účinkom a pri predávkovaní. Kvetiapiín sa má používať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich lieky s anticholinergickými (muskarínovými) účinkami. Kvetiapiín sa má používať s opatrnosťou u pacientov so súčasnou diagnózou retencie moču alebo s retenciou moču v anamnéze, s klinicky významnou hypertrofiou prostaty, intestinálnou obštrukciou alebo so súvisiacimi ochoreniami, so zvýšeným vnútroočným tlakom alebo s glaukómom s úzkym uhlom (pozri časti 4.5, 4.8, 5.1 a 4.9).

Interakcie

Pozri tiež časť 4.5.

Súbežné užívanie kvetiapiínu so silným induktorom pečeneých enzýmov, ako je napríklad karbamazepín alebo fenytoín, podstatne znižuje plazmatickú koncentráciu kvetiapiínu, čo môže ovplyvniť účinnosť liečby kvetiapiénom. Liečba kvetiapiénom sa môže u pacientov, ktorí dostávajú induktor pečeneých enzýmov, začať len vtedy, ak lekár uváži, že prínos liečby kvetiapiénom preváži riziká vysadenia induktora pečeneých enzýmov. Je dôležité, aby akákoľvek zmena induktora bola postupná, a ak je to potrebné, aby bol nahradený liekom, ktorý neindukuje pečenevé enzýmy (napr. valproátom sodným).

Telesná hmotnosť

U pacientov liečených kvetiapiénom bolo zaznamenané zvýšenie telesnej hmotnosti, a má sa monitorovať a liečiť klinicky vhodným postupom, ktorý je v súlade s používanými odporúčaniami pre antipsychotiká (pozri časti 4.8 a 5.1).

Hyperglykémia

Boli hlásené zriedkavé prípady hyperglykémie a/alebo rozvinutia alebo zhoršenia diabetu, ktoré boli občas spojené s ketoacidózou alebo kómou vrátane niekoľkých fatálnych prípadov (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch bolo hlásené predchádzajúce zvýšenie telesnej hmotnosti, čo sa môže považovať za predisponujúci faktor. Odporúča sa náležité klinické monitorovanie v súlade

s používanými odporúčaniami pre antipsychotiká. U pacientov liečených antipsychotikami vrátane kvetiapínu sa majú sledovať prejavy a príznaky hyperglykémie (ako je napríklad polydipsia, polyúria, polyfágia a slabosť) a u pacientov s diabetes mellitus alebo s rizikovými faktormi pre diabetes mellitus sa má pravidelne monitorovať hladina glukózy. Je potrebné pravidelne monitorovať telesnú hmotnosť.

Lipidy

V klinických skúšaníach s kvetiapínom bolo pozorované zvýšenie hladín triglyceridov, LDL a celkového cholesterolu a zníženie hladín HDL cholesterolu (pozri časť 4.8). Zmeny lipidov sa majú liečiť podľa klinického stavu pacienta.

Predĺženie intervalu QT

V klinických skúšaníach a pri užívaní v súlade s SPC kvetiapín nebol spojený s trvalým zvýšením absolútneho intervalu QT. Po uvedení lieku na trh bolo hlásené predĺženie intervalu QT pri užívaní kvetiapínu v terapeutických dávkach (pozri časť 4.8) a pri predávkovaní (pozri časť 4.9). Opatrnosť je podobne ako v prípade ostatných antipsychotík potrebná aj pri predpisovaní kvetiapínu pacientom s kardiovaskulárnym ochorením alebo s predĺžením intervalu QT v rodinnej anamnéze. Opatrnosť je potrebná aj pri predpisovaní kvetiapínu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú interval QT, alebo pri súčasnom podávaní neuroleptík, najmä u starších pacientov, u pacientov s vrodeným syndrómom dlhého QT intervalu, kongestívnym zlyhaním srdca, hypertrofiou srdca, hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou (pozri časť 4.5).

Kardiomyopatia a myokarditída

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

Závažné kožné nežiaduce reakcie

Závažné kožné nežiaduce reakcie (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 fatálne, 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 lieku, ako je insomniá, nauzea, bolesť hlavy, diareá, vracanie, závraty a podráždenosť, boli popísané po náhlom ukončení liečby kvetiapínom. Odporúča sa postupné vysadzovanie lieku po dobu najmenej jedného až dvoch týždňov (pozri časť 4.8).

Starší pacienti so psychózou súvisiacou s demenciou

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

Pri liečbe niektorými atypickými antipsychotikami v randomizovaných placebom kontrolovaných klinických skúšaníach populácie s demenciou bolo pozorované približne 3-násobne zvýšené riziko cerebrovaskulárnych nežiaducich udalostí. Mechanizmus tohto zvýšeného rizika nie je známy. Zvýšené riziko nemožno vylúčiť pri iných antipsychotikách alebo inej populácii pacientov. Kvetiapín je potrebné užívať s opatrnosťou u pacientov s rizikovými faktormi pre mozgovú príhodu.

V metaanalýze atypických antipsychotických liekov sa zistilo, že starší pacienti so psychózou súvisiacou s demenciou sú vystavení zvýšenému riziku smrti oproti pacientom užívajúcich placebo. V dvoch 10-týždňových placebom kontrolovaných štúdiách kvetiapínu 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 dostávajúcej placebo.

Pacienti počas týchto skúšaní zomierali z rôznych príčin, ktoré zodpovedali očakávaniam pre túto populáciu.

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

Retrospektívna štúdia s kvetiapiénom zameraná na populáciu liečených pacientov s MDD ukázala zvýšené riziko úmrtia počas liečby kvetiapiénom u pacientov vo veku nad 65 rokov. Táto súvislosť sa nepozorovala, ak boli pacienti s PD vyradení z analýzy. Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní kvetiapiínu starším pacientom s PD.

Dysfágia

V súvislosti s kvetiapiénom bola zaznamenaná dysfágia (pozri časť 4.8). Pri užívaní kvetiapiínu u pacientov s rizikovými faktormi pre aspiračnú pneumóniu je potrebná opatrnosť.

Zápcha a intestinálna obštrukcia

Zápcha predstavuje rizikový faktor pre intestinálnu obštrukciu. Zápcha a intestinálna obštrukcia sa hlásili v súvislosti s kvetiapiénom (pozri časť 4.8). Tieto zahŕňali aj fatálne hlásenia u pacientov s vyšším rizikom intestinálnej obštrukcie, vrátane tých, ktorí užívali súbežne viac liekov znižujúcich intestinálnu motilitu a/alebo nemuseli hlásiť príznaky zápchy. Pacienti s intestinálnou obštrukciou/ileom sa majú liečiť so starostlivým sledovaním a na jednotke intenzívnej starostlivosti.

Venózna trombembólia (VTE)

Pri užívaní antipsychotických liekov boli zaznamenané prípady venóznej trombembólie (VTE). Keďže u pacientov liečených antipsychotikami sa často vyskytujú získané rizikové faktory pre VTE, musia sa pred a počas liečby kvetiapiénom identifikovať všetky možné rizikové faktory pre VTE a podniknúť preventívne opatrenia.

Pankreatitída

Pankreatitída bola hlásená v klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh. Aj keď nie všetky prípady hlásené po uvedení lieku na trh boli skreslené prítomnosťou rizikových faktorov, mnohí pacienti mali faktory, o ktorých je známe, že sú spojené s pankreatitídou, ako napríklad zvýšené triglyceridy (pozri časť 4.8), žľazkové kamene a požívanie alkoholu.

Doplňujúce informácie

Údaje o kvetiapiíne podávanom v kombinácii s divalproexom alebo lítiom pri akútnych stredne ťažkých až ťažkých manických epizódach sú obmedzené, ale kombinovaná terapia bola dobre tolerovaná (pozri časť 4.8. a 5.1). Údaje poukázali na prídavný účinok v 3. týždni.

Laktóza

Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Quetiapine Accord 50 mg filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním 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

Boli hlásené prípady nesprávneho použitia alebo zneužitia. Pri predpisovaní kvetiapiínu pacientom, ktorí v minulosti užívali alkohol alebo drogy, je potrebná zvýšená opatrnosť.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vzhľadom na primárne účinky kvetiapínu na centrálny nervový systém sa má kvetiapín v kombinácii s inými centrálné účinkujúcimi liekmi a v kombinácii s alkoholom užívať s opatrnosťou.

Opatrnosť je potrebná pri liečbe pacientov užívajúcich iné lieky s anticholínergickými (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 štúdií so zdravými dobrovoľníkmi súbežné podávanie kvetiapínu (v dávke 25 mg) s ketokonazolom ako inhibítorom CYP3A4 spôsobilo 5- až 8-násobné zvýšenie AUC kvetiapínu. Na základe toho je súbežné užívanie kvetiapínu s inhibítormi CYP3A4 kontraindikované. Takisto sa neodporúča počas liečby kvetiapínu konzumovať grapefruitový džús.

V klinickom skúšaní po opakovanom podaní, ktoré bolo zamerané na stanovenie farmakokinetiky kvetiapínu podávaného pred a počas liečby karbamazepínom (známym induktorom pečeneých enzýmov), súbežné podávanie karbamazepínu signifikantne zvýšilo klírens kvetiapínu. Toto zvýšenie klírnsu znížilo systémovú expozíciu kvetiapínu (meranú pomocou AUC) na v priemere 13 % expozície počas podávania samotného kvetiapínu, no i tak bolo možné pozorovať u niektorých pacientov zvýšený účinok. V dôsledku tejto interakcie sa môžu vyskytnúť nižšie koncentrácie v plazme, čo môže ovplyvniť účinnosť liečby kvetiapínom. Súbežné podávanie kvetiapínu a fenytoínu (ďalšieho induktora mikrozomálnych enzýmov) spôsobila veľké zvýšenie klírnsu kvetiapínu o približne 450 %. Liečbu kvetiapínom možno začať u pacientov, ktorí sú liečení induktorom pečeneých enzýmov len vtedy, ak lekár rozhodne, že prínos liečby kvetiapínom prevyšuje riziká z vysadenia induktora pečeneých enzýmov. Je dôležité, aby akákoľvek zmena v liečbe induktorom bola postupná, a ak je to potrebné, aby bol nahradený liekom, ktorý neindukuje pečeneé enzýmy (napr. valproátom sodným) (pozri časť 4.4).

Farmakokinetika kvetiapínu sa po súbežnom podávaní s antidepresívami imipramínom (známy inhibítor CYP 2D6) alebo fluoxetínom (známy inhibítor CYP 3A4 a CYP 2D6) signifikantne nezmenila.

Farmakokinetika kvetiapínu sa po súbežnom podávaní s antipsychotikami risperidónom alebo haloperidolom signifikantne nezmenila. No súbežné podávanie kvetiapínu a tioridazínu spôsobilo zvýšenie klírnsu kvetiapínu približne o 70 %.

Farmakokinetika kvetiapínu sa po súbežnom podávaní s cimetidínom nezmenila.

Farmakokinetika lítia sa pri súbežnom podávaní s kvetiapínom nezmenila.

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

Farmakokinetiky valproátu sodného a kvetiapínu sa pri súbežnom podávaní nezmenili v klinicky relevantnom rozsahu. Retrospektívna štúdia detí a adolescentov, ktorým bol podávaný valproát, kvetiapín, alebo oboje, zistila u kombinovanej skupiny zvýšený výskyt leukopénie a neutropénie v porovnaní s monoterapeutickou skupinou.

Formálne interakčné štúdie s bežnými liekmi ovplyvňujúcimi kardiovaskulárny systém neboli uskutočnené.

Pri súbežnom podávaní kvetiapínu s liekmi, ktoré spôsobujú elektrolytickú nerovnováhu alebo zvyšujú interval QT, je potrebná opatrnosť.

U pacientov užívajúcich kvetiapín boli hlásené 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 – 1000 výsledkov gravidity), vrátane jednotlivých hlásení a niektorých observačných štúdií, nenaznačuje zvýšené riziko malformácií v dôsledku liečby. Avšak, na základe všetkých dostupných údajov, nie je možné vyvodiť definitívny záver. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Preto sa má kvetiapín používať počas gravidity len v prípade, že prínosy liečby prevážia potenciálne riziká.

Tretí trimester

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

Dojčenie

Na základe veľmi obmedzených údajov z publikovaných hlásení o vylučovaní kvetiapínu do ľudského materského mlieka sa zdá, že kvetiapín pri podávaní v terapeutických dávkach nevylučuje do materského mlieka. Vzhľadom na nedostatok spoľahlivých údajov sa má o ukončení dojčenia či ukončení liečby kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním rozhodnúť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku.

Fertilita

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

4.7 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 potrebné pacientov upozorniť, aby neriadili vozidlá ani neobsluhovali stroje, pokiaľ nie je známa ich individuálna reakcia na kvetiapín.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami (*Adverse Drug Reactions*, ADRs) pri liečbe kvetiapínom ($\geq 10\%$) sú somnolencia, závraty, bolesť hlavy, sucho v ústach, bolesť hlavy, príznaky z vysadenia lieku (ukončenia 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 nižšie v tabuľke (Tabuľka 1) vo forme odporúčanej Radou medzinárodných organizácií lekárskeho vied (Council for International Organizations of Medical Sciences - CIOMS III Working Group; 1995).

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie na liek spojené s liečbou kvetiapínom

Frekvencie nežiaducich účinkov sú 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 $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nedá sa určiť z dostupných údajov).

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

		samovražedné myšlienky a samovražedné správanie ²⁰		súvisiace reakcie, ako sú rozprávanie zo spánku a poruchy príjmu potravy súvisiace so spánkom		
<i>Poruchy nervového systému</i>	závrat ^{4, 16} , somnolencia ^{2, 16} , bolesť hlavy, extrapyramídové symptómy ^{1, 21}	dyzartria	záchvaty ¹ , syndróm nepokojných nôh, tardívna dyskineza ^{1, 5} , synkopa ^{4, 16} , stav zmätenosti			
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>		tachykardia ⁴ , palpitácie ²³	predĺženie QT intervalu ^{1, 12, 18} bradykardia ³²			kardiomyopatia, myokarditída
<i>Poruchy očí</i>		rozmazané videnie				
<i>Poruchy ciev</i>		ortostatická hypotenzia ^{4, 16}		venózna tromboembólia ¹		Mozgová príhoda ³⁴
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		dyspnoea ²³	rinitída			
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Sucho v ústach	zápcha, dyspepsia, vracanie ²⁵	dysfágia ⁷	pankreatitída ¹ , intestinálna obštrukcia/ileus		
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>		zvýšenie hladín sérových transamináz alanín aminotransferázy (ALT) ³ , zvýšenie hladín gama-GT ³	zvýšenie hladín sérových transamináz alanín aminotransferázy (AST) ³	žltáčka ⁵ , hepatitída		

<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>					angioedém ⁵ , Stevens-Johnsonov syndrom ⁵	toxická epidermálna nekrolýza, multiforný erytém, lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (<i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i> , DRESS) ³³ 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 ³¹
<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) ^{1,9}	mierna asténia, periférny edém, podráždenosť, pyrexia		neuroleptický malígny syndróm ¹ , hypotermia		

<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>				zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi ¹⁴		
---	--	--	--	--	--	--

1. Pozri časť 4.4.
2. Ospalosť sa môže vyskytnúť počas prvých dvoch týždňov liečby a zvyčajne ustúpi v priebehu ďalšieho podávania kvetiapínu.
3. U niektorých pacientov užívajúcich kvetiapín dochádzalo k asymptomatickému zvýšeniu (posun z normálu na > 3X ULN kedykoľvek) sérových transamináz (ALT, AST) alebo hladiny gamma-GT. Toto zvýšenie bolo zvyčajne reverzibilné pri pokračovaní v liečbe kvetiapínom.
4. Kvetiapín môže, rovnako ako ďalšie antipsychotiká, ktoré spôsobujú blokádu alfa₁-adrenergných receptorov, často vyvolať ortostatickú hypotenziu spojenú so závratmi, tachykardiou a u niektorých pacientov so synkopou, najmä v počiatočnom období titrácie dávky. (Pozri časť 4.4).
5. Frekvencia týchto nežiaducich reakcií bola vypočítaná len z údajov pre kvetiapín s okamžitým uvoľňovaním po jeho uvedení na trh.
6. Najmenej v jednom prípade bola hladina glukózy v krvi nalačno $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl) alebo hladina glukózy v krvi po jedle bola $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl).
7. Zvýšenie vo výskyte dysfágie pri liečbe kvetiapínom v porovnaní s placebom bolo pozorované len v klinických skúšaniach pri bipolárnej depresii.
8. Na základe >7 % zvýšenia telesnej hmotnosti oproti pôvodným hodnotám. Vyskytuje sa prevažne počas úvodných týždňov liečby u dospelých.
9. V akútnej fáze placebom kontrolovaných klinických skúšaní monoterapie, ktoré boli zamerané na vyhodnotenie symptómov z vysadenia liečby, boli najčastejšie pozorované nasledujúce symptómy z vysadenia lieku: insomnie, nauzea, bolesť hlavy, diareja, vracanie, závraty a podráždenosť. Výskyt týchto reakcií sa významne znížil týždeň po ukončení podávania.
10. Triglyceridy $\geq 2,258$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) prínajmenšom v jednom prípade (u pacientov vo veku ≥ 18 rokov) alebo $\geq 1,694$ mmol/l (150mg/dl) (u pacientov vo veku <18 rokov) prínajmenšom v jednom prípade.
11. Cholesterol $\geq 6,2064$ mmol/l (240 mg/dl) (u pacientov vo veku ≥ 18 rokov) alebo $\geq 5,172$ mmol/l (200mg/dl) (u pacientov vo veku <18 rokov) prínajmenšom v jednom prípade. Veľmi často bolo pozorované zvýšenie LDL cholesterolu o $\geq 0,769$ mmol/l (30 mg/dl). Priemerná zmena u pacientov, u ktorých došlo k tomuto zvýšeniu, bola $\geq 1,07$ mmol/l (41,7 mg/dl).
12. Pozri text nižšie.
13. Najmenej v jednom prípade boli trombocyty $\geq 100 \times 10^9/l$.
14. Na základe hlásenia nežiaducich účinkov z klinických skúšaní zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi nebolo spojené s malígnym neuroleptickým syndrómom.
15. Hladiny prolaktínu (u pacientov vo veku >18 rokov): u mužov >20 $\mu\text{g/l}$ (>869,56 pmol/l); u žien >30 $\mu\text{g/l}$ (>1304,34 pmol/l) kedykoľvek.
16. Môže viesť k pádom.
17. HDL cholesterol: u mužov $\leq 1,025$ mmol/l (< 40 mg/dl); < u žien $\leq 1,282$ mmol/l (< 50 mg/dl) kedykoľvek.
18. Výskyt u pacientov, ktorí mali posun QTc od <450 ms po ≥ 450 ms so zvýšením absolútneho počtu eozinofilov. V placebom kontrolovaných štúdiách liečby kvetiapínom bolo zistené, že priemerná zmena a výskyt pacientov, u ktorých došlo k posunu na klinicky významnú hladinu, sú podobné v skupine s kvetiapínom i s placebom.
19. Posun z > 132 mmol/l na ≤ 132 mmol/l pri aspoň jednej príležitosti.
20. Prípady výskytu samovražedných myšlienok a samovražedného správania boli hlásené počas liečby kvetiapínom alebo čoskoro po ukončení liečby (pozrite časti 4.4 a 5.1).
21. Pozri časť 5.1.

22. Zníženie hemoglobínu na 8,07 mmol/l (≤ 13 g/l) u mužov a na 7,45 mmol/l (≤ 12 g/l) u žien najmenej v jednom prípade sa vyskytlo u 11 % pacientov užívajúcich kvetiapín vo všetkých skúšaniach vrátane rozšírených nezaslepených štúdií. U týchto pacientov bola stredná hodnota maximálneho zníženia hemoglobínu vždy 1,50 g/l.
23. Často boli hlásené v súvislosti s tachykardiou, závratmi, ortostatickou hypotenziou a/alebo primárnym ochorením srdca/dýchacích ciest.
24. Založené na posunoch z normálnych východiskových hodnôt na potenciálne klinicky významné hodnoty kedykoľvek po pôvodných hodnotách vo všetkých skúšaniach. Posuny v celkových T₄, voľných T₄, celkových T₃ a voľných T₃ sú definované ako $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/l) a posun v TSH je >5 mIU/l kedykoľvek.
25. Založené na zvýšenom výskyte vracania u starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov).
26. Založené na posune 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 skúšaní s kvetiapínom (pozri časť 4.4).
27. Založené na posunoch z normálnych pôvodných hodnôt na potenciálne klinicky významné hodnoty kedykoľvek po pôvodných hodnotách vo všetkých skúšaniach. Posuny v eozinofiloch sú definované ako $\leq 1 \times 10^9$ krviniek $> 1 \times 10^9$ krviniek /l kedykoľvek.
28. Založené na posunoch z normálnych pôvodných hodnôt na potenciálne klinicky významné hodnoty kedykoľvek po pôvodných hodnotách vo všetkých skúšaniach. Posuny v leukocytoch sú definované ako $> 3 \times 10^9$ krviniek/l kedykoľvek.
29. Založené na hlásených nežiaducich účinkoch vo forme metabolického syndrómu zo všetkých klinických skúšaní s kvetiapínom.
30. U niektorých pacientov bolo v rámci klinických štúdií spozorované zhoršenie viacerých metabolických faktorov hmotnosti, krvnej glukózy a lipidov (pozri časť 4.4).
31. Pozri časť 4.6.
32. Môže sa vyskytnúť najmä pri začiatku liečby a môže byť spojený s hypotenziou a/alebo synkopou. Časť založená na hlásených nežiaducich účinkoch bradykardie a súvisiacich udalostí vo všetkých klinických skúšaniach kvetiapínu.
33. V súvislosti s liečbou kvetiapínom sa hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (*severe cutaneous adverse reaction*, SCAR), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS).
34. Na základe jednej retrospektívnej nerandomizovanej epidemiologickej štúdie.

Pri užívaní neuroleptík boli hlásené prípady predĺženia intervalu QT, ventrikulárnej arytmie, náhleho nevyvetliteľného úmrtia, srdcovej zástavy a *torsades de pointes*, a boli hodnotené ako účinky tejto triedy.

Pediatrická populácia

Rovnaké nežiaduce účinky popísané vyššie pre dospelých sa musia brať do úvahy u detí a dospievajúcich. Nasledujúca tabuľka sumarizuje nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú vo vyššej frekvenčnej kategórii u detí a dospievajúcich pacientov (10- až 17-ročných) ako u dospelých populácie alebo nežiaduce účinky, ktoré neboli identifikované u dospelých populácie.

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

Frekvencie nežiaducich účinkov sú usporiadané nasledovne: veľmi časté ($>1/10$); časté ($>1/100$ až $<1/10$); menej časté ($>1/1\ 000$ až $<1/100$); zriedkavé ($>1/10\ 000$ až $<1/1000$); veľmi zriedkavé ($<1/10\ 000$).

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

- (1) Hladina prolaktínu (u pacientov vo veku <18 rokov): u mužov >20 µg/l (>869,56 pmol/l); u žien >26 µg/l (>1130,428 pmol/l) kedykoľvek. U menej ako 1 % pacientov sa zvýšila hladina prolaktínu o >100 µg/l.
- (2) Na základe zmeny presahujúceho klinicky významné limity (prevzaté z kritérií Národného inštitútu pre zdravie) alebo zvýšenie systolického tlaku o >20 mmHg alebo diastolického tlaku o >10 mmHg kedykoľvek v dvoch krátkodobých (3 až 6 týždňov) placebo kontrolovaných klinických skúšaní u detí a dospievajúcich.
- (3) Poznámka: Frekvencia je rovnaká ako u dospelých, no podráždenosť môže byť u detí a dospievajúcich spojená 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

Príznaky

Vo všeobecnosti zodpovedajú opísané prejavy a príznaky zvýšeniu známych farmakologických účinkov účinných látok, ku ktorým patria: ospalosť a útlm, tachykardia, hypotenzia a anticholinergické účinky.

Predávkovanie môže viesť k predĺženiu QT intervalu, záchvatom, epileptickým stavom, rabdomyolýze, respiračnej depresii, retencii moču, zmätenosti, delírium a/alebo nepokoju, kóme a úmrtiu.

Pacienti s preexistujúcim závažným kardiovaskulárnym ochorením môžu byť vystavení vyššiemu riziku účinkov predávkovania. (Pozri časť 4.4 Ortostatická hypotenzia).

Liečba predávkovania

Pre kvetiapín neexistuje žiadne špecifické antidotum. V prípade ťažkej intoxikácie sa má brať do úvahy možnosť užitia viacerých liekov, odporúča sa intenzívna starostlivosť vrátane zabezpečenia a udržiavania priechodnosti dýchacích ciest, dostatočnej ventilácie a prísunu kyslíka, sledovania a podpory kardiovaskulárneho systému.

Na základe publikácií v literatúre, pacientov s delíriom a agitáciou a jasným anticholínergickým syndrómom je možné liečiť podaním fyzostigmínu 1-2 mg (za kontinuálneho monitorovania EKG). Tento postup sa neodporúča ako štandardná liečba vzhľadom na potenciálne negatívne účinky fyzostigmínu na vodivosť srdca. Fyzostigmín sa môže používať v prípade, keď nie sú prítomné EKG aberácie. Nepoužívajte fyzostigmín v prípade 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 zvážiť podanie aktívneho uhlia.

V prípade predávkovania kvetiapínom sa má liečiť refraktérna hypotenzia vhodnými opatreniami, ako sú intravenózne tekutiny a/alebo sympatomimetiká. Adrenalinu a dopamínu je potrebné sa vyhnúť, pretože beta stimulácia môže zhoršiť hypotenziu pri kvetiapínom vyvolanej alfa blokáde.

V prípade predávkovania kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s predávkovaním kvetiapínom s okamžitým uvoľňovaním dochádza k oneskoreniu maximálnej sedácie a maximálnej pulzovej frekvencie a predĺženému zotavovaniu sa.

V prípade predávkovania kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním sa hlásila tvorba žalúdočných bezoárov a na ďalšie usmernenie manažmentu pacienta sa odporúča vhodná diagnostická zobrazovacia metóda.

Rutinný výplach žalúdka nemusí byť účinný pri odstraňovaní bezoáru z dôvodu lepkavej konzistencie hmoty.

V niektorých prípadoch sa úspešne vykonalo endoskopické odstránenie farmakobezoáru.

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

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 reagujú s celým radom neurotransmiterových receptorov. Kvetiapín a norkvetiapín vykazujú afinitu k sérotonínovým (5HT₂) a k dopamínovým D₁ a D₂ receptorom v mozgu. Je to práve táto kombinácia receptorového antagonizmu s vyššou selektivitou pre 5HT₂ oproti D₂, o ktorej sa predpokladá, že prispieva ku klinickým antipsychotickým vlastnostiam a slabým extrapyramídovým vedľajším účinkom (EPS) lieku Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním ako príspevok ku klinickým antipsychotickým vlastnostiam tohto lieku v porovnaní s typickými antipsychotikami. Kvetiapín a norkvetiapín nemajú žiadnu zjavnú afinitu k benzodiazepínovým receptorom, majú však vysokú afinitu k histamínovým a adrenergným α_1 -receptorom a strednú afinitu k adrenergným α_2 -receptorom. Kvetiapín má slabú alebo nemá žiadnu afinitu k muskarínovým receptorom, zatiaľ čo norkvetiapín má strednú až vysokú afinitu k niekoľkým muskarínovým receptorom, čo možno vysvetliť anticholínergickými (muskarínovými) účinkami. Inhibícia NET a parciálne agonistické pôsobenie norkvetiapínu na 5HT_{1A} miestach môže prispievať k terapeutického účinku kvetiapínu s predĺženým uvoľňovaním ako antidepresíva.

Farmakodynamické účinky

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

V predklinických testoch určených na vyvolanie extrapyramídového syndrómu sa kvetiapín nepodobá typickým antipsychotikám a má profil atypického antipsychotika. Pri dlhodobom podávaní kvetiapínu nevzniká supersenzitivita dopamínových D₂ receptorov. Pri podávaní dávok, ktoré dostatočne blokujú D₂ receptory, kvetiapín spôsobuje len slabú katalepsiú. Kvetiapín má pri dlhodobom podávaní selektívny účinok na limbický systém, pretože blokuje depolarizáciu mezolimbických neurónov, nepôsobí však na nigrostriatálne dopamínergické neuróny. Pri akútnom a chronickom podávaní opiciam rodu *Cebus*, po predchádzajúcej senzibilizácii haloperidolom alebo bez nej, vykazuje kvetiapín minimálnu tendenciu k vyvolaniu dystonických reakcií. (Pozri časť 4.8).

Klinická účinnosť

Schizofrénia

Účinnosť lieku Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním pri liečbe schizofrénie sa preukázala v jednom šesť týždňov trvajúcim a placebom kontrolovanom skúšaní u pacientov spĺňajúcich kritériá DSM-IV pre schizofréniu a jednej aktívne kontrolovanej štúdií prechodu z lieku Quetiapine Accord filmom obalené tablety s okamžitým uvoľňovaním na liek Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním u klinicky stabilizovaných ambulantne liečených pacientov so schizofréniou.

Primárnou výstupnou premennou v placebom kontrolovanom skúšaní bola zmena z pôvodnej na finálnu hodnotu v celkovom skóre PANSS. S užívaním lieku Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním podávaným v dávkach 400 mg/den, 600 mg/den a 800 mg/den bolo spojené so štatisticky významným zlepšením psychotických symptómov v porovnaní s placebom. V prípade dávok 600 mg a 800 mg bol účinok výraznejší než v prípade dávky 400 mg.

V šesťtýždennej aktívne kontrolovanej štúdií prechodu z liečby liekom Quetiapine Accord filmom obalené tablety s okamžitým uvoľňovaním na liečbu liekom Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním, bol primárnou výstupnou premennou pomer pacientov, u ktorých sa neprejavila dostatočná účinnosť, t. j., ktorí prerušili liečbu v rámci skúšania v dôsledku nedostatočnej účinnosti alebo u ktorých sa celkové skóre PANSS zvýšilo minimálne o 20 % od randomizácie po niektorú monitorovaciu návštevu. U pacientov stabilizovaných na liečbe liekom Quetiapine Accord filmom obalené tablety s okamžitým uvoľňovaním v dávkach od 400 mg do 800 mg sa účinnosť zachovala, keď pacienti prešli na ekvivalentné denné dávky lieku Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním, ktoré im boli podávané raz denne.

V dlhobehj štúdií so stabilizovanými schizofrenickými pacientmi, ktorí boli udržiavaní na liečbe liekom Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním počas 16 týždňov, bol liek Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním účinnejší v prevencii relapsu ako placebo. Odhadované riziká relapsu po 6 mesiacoch liečby predstavovali v prípade skupiny liečenej liekom Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním 14,3 % v porovnaní so 68,2 % v skupine s placebom. Priemerná dávka bola 669 mg. V súvislosti s liečbou s liekom Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním neboli až do doby 9 mesiacov zaznamenané žiadne dodatočné zistenia týkajúce sa bezpečnosti (medián 7 mesiacov). Pri dlhobehj liečbe liekom Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním nedošlo k zvýšeniu počtu hlásených nežiaducich účinkov, a to najmä v súvislosti s EPS a zvýšením telesnej hmotnosti.

Bipolárna afektívna porucha

V dvoch klinických štúdiách sa ukázalo, že kvetiapín je v monoterapii stredne ťažkých až ťažkých foriem manických epizód účinnejší než placebo, čo sa týka redukcie manických príznakov po 3 a 12 týždňoch liečby. Účinnosť lieku Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým

uvoľňovaním oproti placebo bola signifikantne preukázaná v ďalšej trojtýždňovej štúdií. Liek Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním bol podávaný v rozsahu dávok od 400 do 800 mg/denne a priemerná dávka bola približne 600 mg/deň. Údaje o kvetiapíne podávanom v kombinácii s divalproexom alebo lítiom pri akútnych stredne ťažkých až ťažkých manických epizódach v 3. a 6. týždni sú obmedzené, ale kombinovaná terapia bola dobre tolerovaná. Výsledky preukázali aditívny účinok v 3. týždni. Druhá klinická štúdia nepreukázala aditívny účinok v 6. týždni.

V klinickom skúšaní u pacientov s depresívnymi epizódami v rámci bipolárnej afektívnej poruchy I alebo II vykázal liek Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním v dávke 300 mg/deň signifikantne vyššiu účinnosť oproti placebo v redukcii celkového skóre MADRS.

V 4 klinických skúšaníach s kvetiapínom trvajúcich 8 týždňov u pacientov so stredne ťažkými až ťažkými depresívnymi epizódami v rámci bipolárnej poruchy I alebo bipolárnej poruchy II bol liek Quetiapine Accord v dávke 300 mg a 600 mg signifikantne účinnejší v porovnaní so skupinou pacientov s placebom v rámci merateľných výsledkov: priemerné zlepšenie skóre MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale = Montgomery-Asbergovej hodnotiace stupnica depresie) pre odpoveď definovanú ako najmenej 50 % zlepšenie celkového skóre MADRS oproti pôvodnej hodnote. Nezistil sa rozdiel v rozsahu účinku medzi pacientmi užívajúcimi 300 mg lieku Quetiapine Accord a tými, ktorí dostávali dávku 600 mg lieku Quetiapine Accord.

V kontinuálnej fáze týchto 2 skúšaní sa zistilo, že dlhodobá liečba pacientov odpovedajúcich na liek Quetiapine Accord v dávke 300 mg alebo 600 mg je účinná oproti placebo v liečbe depresívnych symptómov, ale nie v liečbe manických symptómov.

V dvoch klinických skúšaníach zameraných na prevenciu recidívy sa porovnávala účinnosť kvetiapínu v kombinácii so stabilizátormi nálady u pacientov s manickými, depresívnymi alebo zmiešanými epizódami; kombinácia s kvetiapínom preukázala lepšiu účinnosť ako monoterapia stabilizátormi nálady čo sa týka predĺženia času 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 valproátom.

V šesťtýždňovej randomizovanej klinickej štúdií liečby lítiom a liekom Quetiapine Accord v porovnaní s liečbou placebo a liekom Quetiapine Accord u dospelých pacientov v akútnej manickej fáze bol rozdiel v priemernom zlepšení hodnotenia na YMRS (= Young Mania Rating Scale – stupnica hodnotiace mánie mladistvých) medzi skupinou s pridaným lítiom a skupinou s pridaným placebom 2,8 bodov a rozdiel v % respondentov (definované ako 50% zlepšenie oproti pôvodnej hodnote na stupnici YMRS) bol 11 % (79 % v skupine s pridaným lítiom v porovnaní so 68 % v skupine s pridaným placebom).

V dlhodobej štúdií (s liečbou trvajúcou až 2 roky), ktorá vyhodnocovala prevenciu recidívy u pacientov s epizódami manickej, depresívnej alebo zmiešanej nálady, mal kvetiapín u pacientov s bipolárnou poruchou typu I lepší účinok ako placebo čo sa týka predĺženia času do recidívy ktorejkoľvek z náladových epizód (manickej, zmiešanej alebo depresívnej). Počet pacientov s náladovými epizódami bol v skupine liečenej kvetiapínom 91 (22,5 %), v skupine s placebom 208 (51,5 %) a v skupine liečenej lítiom 95 (26,1 %). Keď sa porovnávala nepretržitá liečba kvetiapínom zmenená na liečbu lítiom, výsledky ukázali, že u pacientov, ktorí reagovali na kvetiapín, prechod na liečbu lítiom nepreukázal spojitosť s predĺžením času do recidívy náladovej epizódy.

Epizódy veľkej depresie v prípade veľkej depresívnej poruchy

Pacienti, ktorí vykazovali neadekvátnu odozvu na aspoň jedno antidepresívum, boli zaradení do dvoch krátkodobých (6-týždňových) štúdií. Liek Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním v dávke 150 mg/deň a 300 mg/deň podávaný ako prídavná liečba k prebiehajúcej liečbe antidepresívami (amitriptylín, bupropion, citalopram, duloxetín, escitalopram, fluoxetín, paroxetín, sertralín alebo venlafaxín) preukázal vyššiu účinnosť takejto liečby v porovnaní s liečbou iba

antidepresívami, keďže došlo k redukcii depresívnych symptómov meraných ako zlepšenie celkového skóre MADRS (priemerná zmena LS v porovnaní s placebom: o 2-3,3 bodu).

Dlhodobá účinnosť a bezpečnosť u pacientov s veľkou depresívnou poruchou nebola hodnotená ako prídavná liečba, ale bola hodnotená u dospelých pacientov v rámci monoterapie (pozri nižšie).

Ukutočnili sa nasledujúce štúdie, v ktorých sa liečba liekom Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním použila v rámci monoterapie, aj keď je liek Quetiapine Accord filmom obalené tablety indikovaný iba na použitie ako prídavná liečba:

V troch zo štyroch krátkodobých (trvajúcich maximálne 8 týždňov) štúdií monoterapie u pacientov s veľkou depresívnou poruchou sa ukázalo, že liek Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním v dávkach 50 mg/deň, 150 mg/deň a 300 mg/deň je účinnejší ako placebo v redukcii depresívnych symptómov meraných zlepšením celkového skóre MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) (priemerná zmena LS v porovnaní s placebom: 2-4 body).

V štúdiu zameranú na prevenciu relapsu pri monoterapii boli pacienti s epizódami depresie, ktorí boli stabilizovaní otvorenou liečbou liekom Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním v trvaní aspoň 12 týždňov randomizovaní na užívanie lieku Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním raz denne alebo na užívanie placeba až po dobu 52 týždňov. Priemerná dávka lieku Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním počas randomizovanej fázy bola 177 mg/deň. Relaps sa vyskytol u 14,2 % pacientov liečených liekom Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním a u 34,4 % pacientov s placebom.

V krátkodobej štúdiu (v trvaní 9 týždňov) u starších pacientov bez demencie (vo veku od 66 do 89 rokov) s veľkou depresívnou poruchou liek Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním preukázal pri flexibilnom dávkovaní v rozsahu od 50 mg/deň do 300 mg/deň vyššiu účinnosť ako placebo v redukcii depresívnych symptómov na základe zlepšenia celkového skóre MADRS (priemerná zmena LS v porovnaní s placebom: -7,54). V tejto štúdiu sa pacientom randomizovaným na liek Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním počas 1. až 3. dňa podávali dávky 50 mg/deň a v závislosti od klinickej odozvy a znášateľnosti sa dávka na 4. deň mohla zvýšiť na 100 mg/deň, na 8. deň na 150 mg/deň až do 300 mg/deň. Priemerná dávka lieku Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním bola 160 mg/deň. Až na výskyt extrapyramídových symptómov (pozri časť 4.8 a časť Klinická bezpečnosť nižšie) bola znášateľnosť podávania lieku Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním raz denne u starších pacientov porovnateľná so znášateľnosťou u dospelých (vo veku od 18 do 65 rokov). Pomer randomizovaných pacientov vo veku nad 75 rokov bol 19 %.

Klinická bezpečnosť

V krátkodobých placebom kontrolovaných klinických skúšaniach s pacientmi so schizofréniou a bipolárnou mániou bol združený výskyt extrapyramídových symptómov podobný ako pri podávaní placeba (schizofrénia: 7,8 % pre kvetiapín a 8 % pre placebo, bipolárna mánia: 11,2 % pre kvetiapín a 11,4 % pre placebo). V krátkodobých, placebom kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov s veľkou depresívnou poruchou a bipolárnou depresiou bol u pacientov liečených kvetiapínom pozorovaný vyšší výskyt extrapyramídových symptómov ako u pacientov s placebom. Združený výskyt extrapyramídových symptómov v krátkodobých, placebom kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov s bipolárnou depresiou bol 8,9 % pri liečbe kvetiapínom a 3,8 % pri placebe. V krátkodobých, placebom kontrolovaných klinických skúšaniach s monoterapiou u pacientov s veľkou depresívnou poruchou bol združený výskyt extrapyramídových symptómov 5,4 % pri liečbe liekom Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním a 3,2 % pri liečbe placebom. V krátkodobých, placebom kontrolovaných klinických skúšaniach u starších pacientov s veľkou depresívnou poruchou bol združený výskyt extrapyramídových symptómov 9% pri liečbe liekom Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním a 2,3% pri placebe. Výskyt

individuálnych nežiaducich účinkov (napr. akatízia, extrapyramídové poruchy, tras, dyskinéza, dystónia, nepokoj, mimovoľné svalové kontrakcie, psychomotorická hyperaktivita a stuhnutosť svalov) pri bipolárnej depresii ani pri ťažkej depresívnej poruche neprekročil hodnotu 4 % v žiadnej liečebnej skupine.

V krátkodobých (v trvaní od 3 do 8 týždňov), placebom kontrolovaných štúdiách s podávaním fixnej dávky v rozsahu od 50 mg/deň do 800 mg/deň dosiahli pacienti liečení kvetiapiénom priemerné zvýšenie hmotnosti v rozsahu od 0,8 kg pri podávaní dávky 50 mg denne do 1,4 kg pri podávaní dávky 600 mg denne (s nižším zvýšením pri dennej dávke 800 mg). U pacientov užívajúcich placebo došlo k zvýšeniu hmotnosti o 0,2 kg. Percento pacientov, u ktorých došlo k zvýšeniu telesnej hmotnosti o $\geq 7\%$, predstavovalo hodnotu od 5,3 % pri dennej dávke 50 mg do 15,5 % pri dennej dávke 400 mg (s nižším zvýšením pri denných dávkach 600 mg a 800 mg). U pacientov užívajúcich placebo to bolo 3,7 %.

V šesťtýždňovej randomizovanej klinickej štúdiu liečby lítiom a liekom Quetiapine Accord v porovnaní s liečbou placebom a liekom Quetiapine Accord u dospelých pacientov v akútnej manickej fáze sa ukázalo, že kombinácia lieku Quetiapine Accord s lítiom vedie k väčšiemu množstvu nežiaducich účinkov (63 % v porovnaní so 48 % pri kombinácii lieku Quetiapine Accord s placebom). Výsledky v oblasti bezpečnosti ukázali zvýšený výskyt extrapyramídových príznakov, hlásených u 16,8 % pacientov v skupine s pridaným lítiom a 6,6 % v skupine s pridaným placebom, väčšina ktorých pozostávala z trasu, hláseného u 15,6 % pacientov v skupine s pridaným lítiom a 4,9 % v skupine s pridaným placebom. Výskyt ospalosti pri liečbe liekom Quetiapine Accord bol vyšší v skupine s pridaným lítiom (12,7 %) v porovnaní so skupinou s pridaným placebom (5,5 %). Okrem toho na konci liečby pribralo na váhe (7% prírastok) vyššie percento pacientov liečených v rámci skupiny s pridaným lítiom (8,0 %) ako pacientov v skupine s placebom (4,7 %).

Dlhodobé skúšania prevencie relapsu pozostávali z otvoreného obdobia (v rozsahu od 4 do 36 týždňov), počas ktorého boli pacienti liečení kvetiapiénom, po ktorom nasledovalo obdobie randomizovaného prerušenia liečby, počas ktorého boli pacienti randomizovaní na kvetiapín alebo placebo. Pacienti randomizovaní na kvetiapín dosiahli počas otvoreného obdobia priemerné zvýšenie telesnej hmotnosti 2,56 kg, a do 48. týždňa randomizovaného obdobia dosiahlo priemerné zvýšenie telesnej hmotnosti 3,22 kg v porovnaní s pôvodnými hodnotami za otvorené obdobie. Pacienti randomizovaní na placebo dosiahli počas otvoreného obdobia priemerné zvýšenie telesnej hmotnosti 2,39 kg, a do 48. týždňa randomizovaného obdobia dosiahlo priemerné zvýšenie telesnej hmotnosti 0,89 kg v porovnaní s pôvodnými hodnotami za otvorené obdobie.

Výskyt nežiaducich cerebrovaskulárnych príhod na 100 pacientorokov u pacientov liečených kvetiapiénom v placebom kontrolovaných štúdiách u starších pacientov so psychózou súvisiacou s demenciou nebol vyšší ako u pacientov, ktorým sa podávalo placebo.

Vo všetkých krátkodobých placebom kontrolovaných monoterapeutických klinických skúšaniach u pacientov s pôvodným počtom neutrofilov $\geq 1,5 \times 10^9/l$ bola incidencia minimálne jedného prípadu posunu na počet neutrofilov $< 1,5 \times 10^9/l$ u pacientov liečených kvetiapiénom 1,9 % v porovnaní 1,5 % u pacientov užívajúcich placebo. Výskyt posunov na $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ bol rovnaký (0,2%) u pacientov liečených kvetiapiénom ako u pacientov užívajúcich placebo. Vo všetkých klinických skúšaniach (placebom kontrolovaných, otvorených, aktívne kontrolovaných) u pacientov s pôvodným počtom neutrofilov $\geq 1,5 \times 10^9/l$ bola u pacientov liečených kvetiapiénom incidencia minimálne jedného prípadu posunu na počet neutrofilov $< 1,5 \times 10^9/l$ bola 2,9% a na $< 0,5 \times 10^9/l$ bola 0,21% u pacientov liečených kvetiapiénom.

Terapia kvetiapiénom bola spojená s poklesom hladín hormónov štítnej žľazy v závislosti od dávky. Výskyt posunov v TSH bol 3,2 % pre kvetiapín oproti 2,7 % pre placebo. Výskyt recipročných, potenciálne klinicky významných posunov T_3 alebo T_4 a TSH zároveň bol v týchto štúdiách zriedkavý a pozorované zmeny v hodnotách hormónov štítnej žľazy neboli spojené s klinicky symptomatickou hypotyreózou. Pokles celkového a voľného T_4 bol najväčší počas prvých šiestich týždňov liečby kvetiapiénom a v priebehu ďalšieho dlhodobého užívania sa už viac neznižoval. V približne dvoch

treťinách prípadoch bolo ukončenie liečby kvetiapiénom sprevádzané reverziou účinkov na celkový a voľný T4, bez závislosti na dĺžke liečby.

Katarakty a zápal šošovky

V klinických skúšaní na hodnotenie kataraktogénneho potenciálu kvetiapiínu (200 až 800 mg/deň) a risperidónu (2 až 8 mg/deň) u pacientov so schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou percento pacientov s minimálne 21-mesačnou expozíciou so zvýšenou mierou zápalu šošovky nebolo v prípade kvetiapiínu (4 %) vyššie než v prípade risperidónu (10 %).

Pediatrická populácia

Klinická účinnosť

Účinnosť a bezpečnosť kvetiapiínu bola študovaná v 3-týždňovej placebom kontrolovanej štúdií zameranej na liečbu mánie (n=248 pacientov z USA vo veku 10 až 17 rokov). 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 liečby schizofrénie (n=222 pacientov vo veku 13 až 17 rokov). Pacienti, u ktorých sa zistilo, že nereagujú na kvetiapiín, boli z oboch štúdií vylúčení. Liečba kvetiapiénom 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 máni 400–600 mg/deň; pri schizofrénii 400–800 mg/deň), pričom sa aplikovali zvýšenia 100 mg/deň podávané dva alebo tri razy denne.

V štúdií mánie bol rozdiel najmenších štvorcov priemernej zmeny oproti pôvodnej hodnote v celkovom skóre YMRS (=Young Mania Rating Scale –stupnica hodnotiaci mánie mladistvých) (aktívna liečba mínus placebo) –5,21 u tabliet kvetiapiínu 400 mg/deň a –6,56 u tabliet kvetiapiínu 600 mg/deň. Podiel reagujúcich (zlepšenie YMRS ≥ 50 %) bol 64 % u tabliet kvetiapiínu 400 mg/deň, 58 % u 600 mg/deň a 37 % v skupine s placebom.

V klinickom skúšaní zameranom na schizofréniu rozdiel priemernej zmeny metódou najmenších štvorcov od pôvodnej hodnoty v celkovom skóre PANSS (= The Positive and Negative Syndrom Scale – stupnica pozitívnych a negatívnych syndrómov) (aktívne mínus placebo) bol –8,16 u tabliet kvetiapiínu 400 mg/deň a –9,29 u tabliet kvetiapiínu 800 mg/deň. Kvetiapiín 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 ≥ 30 % zníženie oproti pôvodnej hodnote v celkovom skóre PANSS. U mánie ako aj schizofrénie boli výsledkom vyšších dávok číselne nižšie reakčné pomery.

V tretej krátkodobej placebom kontrolovanej klinickej štúdií monoterapie liekom Quetiapine Accord u detských a dospelých pacientov (10–17 rokov) s bipolárnou depresiou nebola účinnosť preukázaná. V tejto vekovej skupine nie sú k dispozícii žiadne údaje o udržaní účinku alebo prevencii návratu.

Klinická bezpečnosť

Vo vyššie spomenutých krátkodobých štúdiách liečby kvetiapiénom v pediatickej populácii bolo percento výskytu extrapyramídových príznakov u skupiny liečenej účinnou látkou v porovnaní so skupinou liečenou placebom 12,9 % v porovnaní s 5,3 % v klinickom skúšaní zameranom na schizofréniu, 3,6 % v porovnaní s 1,1 % v klinickom skúšaní zameranom na bipolárnu mániu a 1,1 % v porovnaní s 0 % v klinickom skúšaní zameranom na bipolárnu depresiú. Výskyt zvýšenia telesnej hmotnosti o ≥ 7 % oproti pôvodnej hmotnosti v skupine liečenej účinnou látkou v porovnaní so skupinou s placebom bol 17 % v porovnaní s 2,5 % v klinickom skúšaní zameranom na schizofréniu a bipolárnu mániu a 13,7 % v porovnaní so 6,8 % v klinickom skúšaní zameranom na bipolárnu depresiú. Výskyt príhod súvisiacich so samovraždou v skupine liečenej účinnou látkou v porovnaní so skupinou s placebom bol 1,4 % v porovnaní s 1,3 % v klinickom skúšaní zameranom na schizofréniu, 1,0 % v porovnaní s 0 % v klinickom skúšaní zameranom na bipolárnu mániu a 1,1 % v porovnaní s 0 % v klinickom skúšaní zameranom na bipolárnu depresiú. Počas kontrolnej fázy predĺženého sledovania po liečbe v rámci klinického skúšania zameraného na bipolárnu depresiú sa vyskytli dve ďalšie prípady

súvisiace so samovraždou u dvoch pacientov. Jeden z týchto pacientov bol v čase príhody na liečbe kvetiapínom.

Dlhodobá bezpečnosť

26-týždňové otvorené predĺženie krátkodobého skúšania (n=380 pacientov) s tabletami kvetiapínu dávkovanými po 400–800 mg/deň poskytlo doplňujúce bezpečnostné údaje. U detí a dospievajúcich bolo hlásené zvýšenie krvného tlaku a u detí a dospievajúcich bol zaznamenaný častejší výskyt zvýšenej chuti do jedla, extrapyramídových symptómov a zvýšenia sérového prolaktínu ako u dospelých pacientov (pozri časť 4.4. a časť 4.8). Vo vzťahu k zvýšeniu telesnej hmotnosti sa po korekcii na normálny rast v priebehu dlhšieho času ako miera klinicky významnej zmeny použilo zvýšenie o najmenej 0,5 smerodajnej odchýlky od pôvodnej hodnoty indexu telesnej hmotnosti (Body Mass Index – BMI); 18,3 % pacientov liečených kvetiapínom po dobu najmenej 26 týždňov zodpovedalo tomuto kritériu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Kvetiapín sa po perorálnom podaní dobre absorbuje. Liek Quetiapine Accord filmom obalené tablety dosahujú maximálne koncentrácie kvetiapínu a norkvetiapínu v plazme približne 6 hodín po podaní (T_{max}). Maximálne rovnovážne molárne koncentrácie aktívneho metabolitu norkvetiapínu predstavujú 35 % koncentrácií kvetiapínu.

Farmakokinetika kvetiapínu a norkvetiapínu je pre dávky do 800 mg podávané raz denne lineárna a závislá od dávky. Pri porovnaní lieku Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním, ktorý sa podáva raz denne, s rovnakou dennou dávkou kvetiapínium-fumarátu s okamžitým uvoľnením (liek Quetiapine Accord filmom obalené tablety (tablety s okamžitým uvoľňovaním)), ktorý sa podáva dvakrát denne, sú plochy pod krivkou závislosti koncentrácie od času (AUC) rovnaké, ale maximálna koncentrácia v plazme (C_{max}) je o 13 % nižšia v rovnovážnom stave. Pri porovnaní lieku Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním s liekom Quetiapine Accord filmom obalené tablety (tabletami s okamžitým uvoľňovaním) je AUC metabolitu norkvetiapín nižšie o 18 %.

V štúdií skúmajúcej účinky potravy na biologickú dostupnosť kvetiapínu sa zistilo, že jedlo s vysokým obsahom tuku spôsobuje štatisticky významné zvýšenie hodnôt C_{max} a AUC lieku Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním približne o 50 %, a o 20 % v uvedenom poradí. Nedá sa vylúčiť, že účinok jedla s vysokým obsahom tuku na liekovú formu môže byť vyšší. Pre porovnanie, ľahšie jedlo nemalo žiadny významný účinok na hodnoty C_{max} alebo AUC kvetiapínu. Odporúča sa užívať jednu Quetiapine Accord filmom obalenú tabletu s predĺženým uvoľňovaním denne a bez jedla.

Distribúcia

Približne 83 % kvetiapínu sa viaže na plazmatické proteíny.

Biotransformácia

Kvetiapín sa rozsiahlo 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.

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 bola pozorovaná iba pri koncentráciách približne 5 až 50-krát vyšších, ako sú koncentrácie dosiahnuté u človeka pri dávke v rozmedzí od 300 do 800 mg denne. Na základe týchto *in vitro* výsledkov sa zdá nepravdepodobné, že súbežné podávanie kvetiapínu a iných liečiv môže viesť 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 skúške u psychotických pacientov sa však nezistilo žiadne zvýšenie aktivity cytochrómu P450 po podaní kvetiapínu.

Eliminácia

Eliminačný polčas je približne 7 hodín pre kvetiapín a 12 hodín pre norkvetiapín. Asi 73 % rádioaktívne značenej látky sa vylúčilo močom a 21 % stolicou. Po podaní rádioaktívne značeného kvetiapínu je možné v moči alebo v stolici nájsť menej ako 5 % pôvodnej zlúčeniny v nezmenenej forme. Menej ako 5 % priemernej molárnej dávkovej frakcie voľného kvetiapínu a aktívneho plazmatického metabolitu norkvetiapínu sa vylučuje močom.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

Farmakokinetika kvetiapínu je rovnaká u mužov aj u žien.

Starší pacienti

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

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje sa získali od 9 detí vo veku 10 až 12 rokov a od 12 dospievajúcich, ktorí boli na udržiavacej liečbe so 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_{max} bola u detí na hornej hranici rozmedzia pozorovaného u dospelých. AUC a C_{max} aktívneho metabolitu norkvetiapínu boli vyššie približne o 62 % a 49 % u detí (vo veku 10 až 12 rokov), v uvedenom poradí a o 28 % a 14 % u dospievajúcich (vo veku 13 až 17 rokov), v uvedenom poradí, v porovnaní s dospelými.

V súvislosti s deťmi a dospievajúcimi nie sú pre liek Quetiapine Accord filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním k dispozícii žiadne informácie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

U potkanov bolo pozorované ukládanie pigmentu do tkaniva štítnej žľazy; u opíc rodu *Cynomolgus* bola pozorovaná hypertrofia tyreoidálnych folikulárnych buniek, zníženie plazmatických hladín T₃, znížená koncentrácia hemoglobínu, zníženie počtu červených a bielych krviniek; u psov bol pozorovaný zákal šošovky a katarakty. (Informácie o kataraktách a zápale šošovky, pozri časť 5.1).

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

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

6 FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Monohydrát laktózy

Hypromelóza

Chlorid sodný

Povidón K-30

Silicifikovaná mikrokryštalická celulóza (silíciumdioxid a mikrokryštalická celulóza)

Mastenec

Stearát horečnatý

Obal tablety:

Opadry II 85F540003 ružová obsahuje

Polyvinylalkohol (E1203)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 3350 (E1521)

Mastenec (E553b)

Červený oxid železitý (E172)

Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC - Alu blister alebo OPA / Alu / PVC - Alu blister. Veľkosť balenia je 6, 10, 20, 28, 30, 50, 60, 90 a 100 tabliet v balení.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.
Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7 DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Taśmowa 7
02-677 Varšava
Poľsko

8 REGISTRAČNÉ ČÍSLA

68/0398/14-S

9 DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. februára 2015

10 DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2023