

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Quetiapine Viatris 100 mg  
Quetiapine Viatris 200 mg  
Quetiapine Viatris 300 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Quetiapine Viatris 100 mg  
Jedna tableta obsahuje 100 mg kvetiapínu vo forme kvetiapínium-fumarátu.

Quetiapine Viatris 200 mg  
Jedna tableta obsahuje 200 mg kvetiapínu vo forme kvetiapínium-fumarátu.

Quetiapine Viatris 300 mg  
Jedna tableta obsahuje 300 mg kvetiapínu vo forme kvetiapínium-fumarátu.

#### Pomocná látka so známym účinkom:

Quetiapine Viatris 100 mg: Jedna tableta obsahuje 18,00 mg laktózy (ako monohydrát laktózy) a približne 0,87 mg sodíka

Quetiapine Viatris 200 mg: Jedna tableta obsahuje 36,00 mg laktózy (ako monohydrát laktózy) a približne 1,74 mg sodíka

Quetiapine Viatris 300 mg: Jedna tableta obsahuje 54,00 mg laktózy (ako monohydrát laktózy) a približne 2,61 mg sodíka

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

#### Quetiapine Viatris 100 mg

Žlté, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s vytlačeným "Q" nad "100" na jednej strane.

#### Quetiapine Viatris 200 mg

Biele, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s vytlačeným "Q" nad "200" na jednej strane.

#### Quetiapine Viatris 300 mg

Biele, podlhovasté, bikonvexné, filmom obalené tablety s vytlačeným "Q" deliaca ryha "300" na jednej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Quetiapine Viatris je indikovaný na:

- liečbu schizofrénie.

- 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 kvetiapínom.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Dávkovanie

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

### Dospelí

#### Liečba schizofrénie

Na liečbu schizofrénie sa má kvetiapín podávať dvakrát denne. 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).

Od štvrtého dňa sa má dávka titrovať 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.

#### Liečba stredne ťažkých až ťažkých manických epizód bipolárnej poruchy

Na liečbu stredne ťažkých až ťažkých foriem manických epizód spojených s bipolárnou poruchou sa má kvetiapín 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). Ďalšia úprava dávkovania až do 800 mg/deň do 6. dňa liečby sa má vykonávať postupným zvyšovaním dávky, ale nie viac ako o 200 mg/deň.

Dávku je možné 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.

#### Liečba veľkých depresívnych epizód v rámci bipolárnej poruchy

Na liečbu veľkých depresívnych epizód v rámci bipolárnej poruchy sa má kvetiapín podávať raz 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 skúšaniach sa v skupine pacientov užívajúcej 600 mg nepozoroval ďalší úžitok liečby v porovnaní so skupinou užívajúcou 300 mg (pozri časť 5.1). Jednotliví pacienti môžu mať úžitok z dávky 600 mg. Liečbu dávkami vyššími ako 300 mg majú začať lekári so skúsenosťou s liečbou bipolárnej poruchy. Klinické skúšania naznačujú, že u jednotlivých pacientov je v prípade obáv z tolerancie liečby možné zvážiť redukciu dávky na minimum 200 mg.

#### Prevenia 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 znášanlivosti v rozmedzí 300 – 800 mg denne podávaných dvakrát denne. Je dôležité, aby sa na udržiavaciu liečbu použila najnižšia účinná dávka.

### Starší ľudia

Tak ako aj iné antipsychotiká, kvetiapín sa má u starších pacientov podávať s opatnosťou, obzvlášť pri začiatočnom dávkovaní. Na základe klinickej odpovede a individuálnej tolerancie pacienta môže byť potrebné zníženie rýchlosti titrovania dávky, ako aj použitie nižšej dennej terapeuticko- dávky v porovnaní s dávkou použitou u mladších pacientov. Priemerná hodnota plazmatického klirensu kvetiapínu u starších pacientov bola o 30 % - 50 % znížená 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**

Quetiapine Viatris sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom podporujúcim použitie v tejto vekovej skupine. Dostupné údaje z placebo kontrolovaných klinických štúdií 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 so zvýšenou opatrnosťou, obzvlášť pri začiatkoch nastavovaní dávky. Liečba pacientov so známou poruchou funkcie pečene má začať s dávkou 25 mg/deň. Dávka sa môže zvyšovať o 25 - 50 mg/deň až do dosiahnutia účinnej dávky na základe klinickej odpovede a individuálnej tolerancie pacienta.

#### **Spôsob podávania**

Quetiapine Viatris sa môže podávať spolu s jedlom alebo bez jedla.

#### **4.3 Kontraindikácie**

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

Súbežné podávanie inhibítorov CYP 3A4 cytochrómu P450, ako sú inhibítory HIV-proteázy, antimykotiká azolového typu, erytromycín, klaritromycín a nefazodón, je kontraindikované (pozri tiež 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 dospievajúcich mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom podporujúcim použitie v tejto vekovej skupine. Klinické skúšania s kvetiapínom ukázali, že okrem známeho bezpečnostného profilu zisteného u dospelých pacientov (pozri časť 4.8) sa niektoré nežiaduce udalosti vyskytovali u detí a dospievajúcich s vyššou frekvenciou v porovnaní s dospelými pacientmi (zvýšená chuť do jedla, zvýšenie prolaktínu v sére, vracanie, nádcha a synkopa), alebo môžu mať odlišné následky u detí a dospievajúcich (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 dospievajúcich boli tiež pozorované 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 placebo kontrolovaných klinických skúšaniach u detí a dospievajúcich so schizofréniou, bipolárnou mániou a bipolárnou depresiou, sa v súvislosti s kvetiapínom zistil zvýšený výskyt extrapyramídových symptómov (EPS) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (pozri časť 4.8).

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

Depresia pri bipolárnej poruche je spojená so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodzovania a samovraždy (udalosti súvisiace so samovraždou). Toto riziko pretrváva až do dosiahnutia významnej remisie. Nakoľko sa zlepšenie nemusí prejavíť 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 kvetiapiénom vzhľadom na známe rizikové faktory liečeného ochorenia.

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. Meta-analýza 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 boli liečení placebom (3,0 % vs. 0 %, v uvedenom poradí). Retrospektívna štúdia založená na populácii skúmajúca kvetiapín pri liečbe pacientov s veľkou depresívnou poruchou, preukázala zvýšené riziko sebapoškodzovania a samovražd u pacientov vo veku 25 až 64 rokov, bez sebapoškodzovania v minulosti počas liečby inými antidepresívami.

### ***Metabolické riziko***

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

### ***Extrapyramídové príznaky***

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách s dospelými pacientmi bol kvetiapín, v porovnaní s placebom, spojený so zvýšeným výskytom extrapyramídových príznakov (EPS) u pacientov liečených na veľké depresívne epizódy v rámci bipolárnej poruchy (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 byť zvyšovanie dávky škodlivé.

### ***Tardívna dyskinéza***

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

### ***Somnolencia a závraty***

Liečba kvetiapiénom je spojená so somnolenciou a súvisiacimi symptómami, ako je sedácia (pozri časť 4.8). V klinickom skúšaní 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 zaznamenala somnolencia ťažkej intenzity, môžu vyžadovať častejší kontakt minimálne počas 2 týždňov od začiatku somnolencie alebo pokiaľ sa symptómy nezlepšia a môže byť potrebné zvážiť ukončenie liečby.

### ***Ortostatická hypotenzia***

Liečba kvetiapiénom súvisí s ortostatickou hypotenziou a s ňou spojeným závratom (pozri časť 4.8), čo sa rovnako ako somnolencia prejavuje v začiatočnom štádiu liečby s titráciou dávky. Týmto sa môže zvyšovať výskyt náhodného zranenia (pád), najmä u starších pacientov. Z tohto dôvodu sa má pacientom odporúčať zvýšená opatnosť, kým si na možné účinky liečby zvyknú.

U pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením, cerebrovaskulárnym ochorením alebo s iným ochorením, ktoré predisponuje k vzniku hypotenzie, sa má kvetiapín podávať so zvýšenou opatnosťou. Ak sa vyskytne ortostatická hypotenzia, predovšetkým u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením, je potrebné zvážiť redukciiu dávok alebo pomalšiu titráciu dávok.

### ***Syndróm spánkového apnoe***

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

### ***Záchvaty***

V kontrolovaných klinických štúdiách sa nepozoroval rozdiel v incidencii záchvatov u pacientov liečených kvetiapiénom alebo placebom. Nie sú k dispozícii údaje o početnosti výskytu záchvatov u pacientov s poruchou záchvatov v anamnéze. Podobne ako pri iných antipsychotikách, pri liečbe pacientov so záchvatmi v anamnéze sa odporúča zvýšená opatnosť (pozri časť 4.8).

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

Výskyt neuroleptického malígneho syndrómu súvisí s antipsychotickou liečbou, vrátane liečby kvetiapiénom (pozri časť 4.8). Klinické prejavy zahŕňajú hypertermiu, zmenu duševného stavu, svalovú rigiditu, vegetatívnu nestabilitu a zvýšené hladiny kreatínfosfokinázy. V takýchto prípadoch je potrebné ukončiť liečbu kvetiapiénom a začať primeranú liečbu.

### ***Sérotonínový syndróm***

Súbežné podávanie Quetiapinu Viatris a iných sérotonergných látok, ako sú inhibítory MAO, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SNRI) alebo tricyklické antidepresíva, môže viesť k sérotonínovému syndrómu, potenciálne život ohrozujúceho stavu (pozri časť 4.5).

Ak je súbežná liečba inými sérotonergnými látkami klinicky opodstatnená, odporúča sa starostlivé sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky. Symptómy sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnou nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne symptómy.

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

### **Ťažká neutropénia a agranulocytóza**

V klinických skúšaníach s kvetiapiénom bol hlásený výskyt ťažkej neutropénie (počet neutrofilov  $< 0,5 \times 10^9/l$ ). Väčšina prípadov ťažkej neutropénie sa vyskytla počas prvých niekoľko mesiacov od začiatku liečby kvetiapiénom. Súvislosť s dávkou lieku nebola preukázaná. Na základe skúseností po uvedení na trh boli niektoré prípady smrteľné. Možné rizikové faktory pre vznik neutropénie sú pre-existujúci nízky počet bielych krviniek (WBC) a liekmi vyvolaná neutropénia v anamnéze. Avšak, niektoré prípady sa objavili u pacientov bez pre-existujúcich faktorov. Liečba kvetiapiénom sa má prerušiť u pacientov s počtom neutrofilov  $< 1,0 \times 10^9/l$ . U týchto pacientov je potrebné sledovať prejavy a príznaky 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 liečba má byť klinicky vhodná.

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 kvetiapiénom. U týchto pacientov je potrebné rýchlo vyšetriť počet WBC a absolútny počet neutrofilov (ANC), a to najmä v prípade chýbajúcich predisponujúcich faktorov.

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

Norkvetiapín, aktívny metabolit kvetiapiínu, má stredne silnú až silnú afinitu k niekoľkým podtypom muskarínových receptorov. To prispieva k výskytu nežiaducich reakcií odrážajúcich anticholinergné účinky, keď sa kvetiapín používa v odporúčaných dávkach, keď sa používa súběžne s inými liekmi s anticholinergnými účinkami a pri predávkovaní. Kvetiapín sa má používať opatrne u pacientov užívajúcich lieky s anticholinergnými (muskarínovými) účinkami. Kvetiapín sa má používať opatrne u pacientov so súčasou 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 časť 4.5.

Súbežné užívanie kvetiapiínu spolu so silnými induktormi pečeneých enzýmov, ako je karbamazepín alebo fenytoín, značne znižuje plazmatické koncentrácie kvetiapiínu, čo môže ovplyvniť účinnosť liečby kvetiapiénom. Liečba kvetiapiénom u pacientov, ktorí užívajú induktor pečeneých enzýmov, sa má začať, len pokiaľ sa lekár domnieva, že prínos liečby kvetiapiénom preváži možné riziká z vysadenia liečby induktora pečeneých enzýmov. Je dôležité, aby každá zmena v liečbe induktorom bola postupná a v prípade potreby sa má nahradiť liekom, ktorý neindukuje pečeneé enzýmy (napr. valproát sodný).

### **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 príležitostne spojené s ketoacidózou alebo kómou vrátane niekoľkých fatálnych prípadov (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch bolo hlásené predchádzajúce zvýšenie telesnej hmotnosti, čo môže byť predisponujúci faktor. Odporúča sa náležité klinické monitorovanie v súlade s používanými odporúčaniami pre antipsychotiká. U pacientov liečených antipsychotikami vrátane kvetiapiínu sa majú sledovať prejavy a symptómy 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 kvetiapiénom sa pozorovalo zvýšenie hladín triglyceridov, LDL a celkového cholesterolu a pokles HDL (pozri časť 4.8). Zmeny hladín lipidov sa majú liečiť na základe klinickej potreby.

### ***Predĺženie QT intervalu***

V klinických skúšaníach a pri používaní v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku nebolo užívanie kvetiapiínu spojené s trvalým predĺžením absolútneho QT intervalu. V rámci používania kvetiapiínu po jeho uvedení na trh bolo hlásené predĺženie QT intervalu pri terapeutických dávkach (pozri časť 4.8) a pri predávkovaní (pozri časť 4.9).

Podobne ako pri iných antipsychotikách, aj pri užívaní kvetiapiínu je potrebná zvýšená opatrnosť pri jeho predpisovaní pacientom s kardiovaskulárnym ochorením alebo predĺženým QT intervalom v rodinnej anamnéze. Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní buď s liekmi, o ktorých je známe, že môžu predĺžiť QT interval alebo pri súbežnom podávaní s neuroleptikami, predovšetkým u starších pacientov, pacientov s vrodeným predĺžením QT intervalu, s kongestívnym srdcovým zlyhávaním, hypertrofiou srdca, hypokaliémiou alebo hypomagneziémiou (pozri časť 4.5).

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

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

### ***Závažné kožné nežiaduce účinky***

Závažné kožné nežiaduce účinky (SCARs - Severe cutaneous adverse reactions), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (AGEP), multiformného erytému (ME) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS - Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné, boli hlásené veľmi zriedkavo pri liečbe kvetiapiénom. SCARs sa zvyčajne prejavujú ako jeden alebo viaceré z nasledujúcich príznakov: rozsiahla kožná vyrážka, ktorá môže svrbieť alebo môže byť spojená s tvorbou pl'uzgierov, exfoliatívna dermatitída, horúčka, lymfadenopatia a možná eozinofília alebo neutrofilia. Väčšina týchto reakcií sa vyskytla do 4 týždňov od začiatku liečby kvetiapiénom, niektoré reakcie typu DRESS sa vyskytli do 6 týždňov od začiatku liečby kvetiapiénom. Ak sa objavia prejavy a príznaky pripomínajúce tieto závažné kožné reakcie, má sa ukončiť liečba kvetiapiénom a má sa zvážiť alternatívna liečba.

### ***Prerušenie liečby***

Akútne symptómy z vysadenia, akými sú insomnie, nauzea, bolesť hlavy, hnačka, vracanie, závraty a precitlivosť boli zaznamenané po náhlom vysadení kvetiapiínu. Odporúča sa liečbu ukončovať postupným znižovaním dávky lieku počas aspoň jedného alebo dvoch týždňov (pozri časť 4.8).

### ***Nesprávne používanie a zneužívanie***

Boli hlásené prípady nesprávneho použitia alebo zneužitia. U pacientov s anamnézou zneužívania alkoholu alebo drogovej závislosti sa má kvetiapiín predpisovať s opatrnosťou.

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

Quetiapine Viatrix nie je schválený na liečbu psychózy súvisiacej s demenciou.

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

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

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

Retrospektívna štúdia založená na populácii skúmajúca kvetiapín pri liečbe pacientov s veľkou depresívnou poruchou, preukázala zvýšené riziko smrti počas liečby kvetiapínom u pacientov vo veku > 65 rokov. Táto súvislosť sa nevyskytovala, keď boli pacienti s PD vylúčení z analýzy. Pri predpisovaní kvetiapínu starším pacientom s PD je potrebná opatrnosť.

#### ***Dysfágia***

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

#### ***Zápcha a intestinálna obštrukcia***

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

#### ***Prípady venózneho trombembolizmu (VTE)***

V súvislosti s antipsychotikami boli hlásené prípady venózneho trombembolizmu (VTE). Keďže pacienti liečení antipsychotikami majú často získané rizikové faktory pre VTE, je nutné identifikovať všetky rizikové faktory pre VTE pred, ako aj počas liečby kvetiapínom a prijať potrebné preventívne opatrenia.

#### ***Pankreatitída***

V klinických skúšaníach a zo skúseností po uvedení lieku na trh bola hlásená pankreatitída. V rámci hlásení po uvedení lieku na trh malo veľa pacientov faktory, o ktorých je známe, že sú spojené s pankreatitídou, ako je zvýšenie triglyceridov (pozri časť 4.4), žlčové kamene a konzumácia alkoholu.

#### ***Dodatočné informácie***

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

#### ***Laktóza***

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

#### ***Sodík***

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

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Vzhľadom na primárny účinok kvetiapínu na centrálny nervový systém sa má kvetiapín v kombinácii s inými liekmi pôsobiacimi na centrálny nervový systém alebo s alkoholom užívať so zvýšenou opatrnosťou.



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

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

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

V klinických štúdiách hodnotiacich farmakokinetiku po opakovanom podávaní kvetiapínu u pacientov pred a v priebehu liečby karbamazepínom (známy induktor pečenej 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 bol podaný samostatne; i keď u niektorých pacientov sa pozoroval ešte väčší účinok. V dôsledku tejto interakcie sa môžu vyskytnúť nižšie plazmatické koncentrácie, čo by mohlo ovplyvniť účinnosť liečby kvetiapínom.

Súbežné podanie kvetiapínu s fenytoínom (ďalší induktor mikrozomálnych enzýmov) spôsobilo značné zvýšenie klírnsu kvetiapínu, približne o 450 %. U pacientov užívajúcich induktor pečenej enzýmov sa má liečba kvetiapínom začať len v prípade, ak lekár zvaží, že prínos liečby kvetiapínom preváži možné riziká z vysadenia induktora pečenej enzýmov. Je dôležité, aby každá zmena v liečbe induktorom bola postupná, a v prípade potreby bol induktor nahradený liekom, ktorý neindukuje pečenej enzýmy (napr. valproát sodný) (pozri tiež časť 4.4).

Farmakokinetika kvetiapínu nebola signifikantne pozmenená súbežným užívaním antidepresíva imipramínu (známy inhibítor CYP 2D6) alebo fluoxetínu (známy inhibítor CYP 3A4 a CYP 2D6).

Farmakokinetika kvetiapínu nebola významne ovplyvnená pri súbežnom podávaní s antipsychotikami rizperidónom alebo haloperidolom. Súbežné podávanie kvetiapínu a tioridazínu spôsobilo zvýšenie klírnsu kvetiapínu približne o 70 %.

Farmakokinetika kvetiapínu nebola ovplyvnená súbežným podávaním cimetidínu.

Farmakokinetika lítia nebola ovplyvnená súbežným podávaním kvetiapínu.

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

Farmakokinetika valproátu sodného ani kvetiapínu nebola klinicky významne ovplyvnená pri ich súbežnom podávaní. Retrospektívna štúdia u detí a dospievajúcich, ktorým bol podávaný valproát, kvetiapín alebo oboje, bol zistený zvýšený výskyt leukopénie a neutropénie v skupine liečenej kombináciou oproti skupine liečenej monoterapiou.

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

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 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 - 1 000 výsledkov gravidity), vrátane jednotlivých hlásení a niektorých observačných štúdií, nenaznačuje zvýšené riziko malformácií v dôsledku liečby. Avšak, na základe všetkých dostupných údajov, nie je možné vyvodiť definitívny záver. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Kvetiapín sa má z toho dôvodu podávať gravidným ženám len v prípade, ak prospech liečby kvetiapínom prevýši jej možné 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. Boli hlásené nepokoj, hypertónia, hypotónia, tras, nespavosť, 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 vylúčovanie kvetiapínu pri podávaní v terapeutických dávkach je nekonzistentné. 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 nezhodnotili. 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**

Kvetiapín, ako liečivo s primárnymi účinkami na centrálny nervový systém, môže ovplyvňovať činnosti, ktoré si vyžadujú mentálnu pozornosť. Preto sa má pacientom odporučiť, aby nevedli vozidlá alebo neobsluhovali stroje, až kým nie je známa ich individuálna citlivosť na tento liek.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek pri terapii kvetiapínom ( $\geq 10\%$ ) sú ospalosť, závrat, suchosť v ústach, bolesť hlavy, symptómy súvisiace s vysadením lieku, zvýšenie hladín sérových triglyceridov, zvýšenie celkového cholesterolu (hlavne LDL cholesterolu), zníženie hladiny HDL cholesterolu, zvyšovanie hmotnosti, zníženie hemoglobínu a extrapyramídové príznaky.

Incidencia nežiaducich reakcií spojených s liečbou kvetiapínom je uvedená nižšie v tabuľke (Tabuľka 1) vo formáte odporúčanom Radou CIOMS (the Council for International Organizations of Medical Sciences - pracovná skupina CIOMS III; 1995).

**Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie na liek spojené s liečbou kvetiapínom**

Frekvencie nežiaducich účinkov sú zoradené nasledovne: veľmi časté (> 1/10), časté (> 1/100 až < 1/10), menej časté (> 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (> 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov).

TOS	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	pokles hemoglobínu <sup>22</sup>	leukopénia <sup>1, 28</sup> zníženie počtu neutrofilov zvýšenie eozinofilov <sup>27</sup>	neutropénia <sup>1</sup> trombocytopénia anémia zníženie počtu trombocytov <sup>13</sup>	agranulocytóza <sup>26</sup>		
<i>Poruchy imunitného systému</i>			hypersenzitivita (vrátane kožných alergických reakcií)		anafylaktická reakcia <sup>5</sup>	
<i>Poruchy endokrinného systému</i>		hyperprolaktinémia <sup>15</sup> zníženie celkových T4 <sup>24</sup> zníženie voľných T4 <sup>24</sup> zníženie celkových T3 <sup>24</sup> zvýšenie TSH <sup>24</sup>	zníženie voľných T3 <sup>24</sup>  hypotyreóza <sup>21</sup>		neprimeraná sekrecia antidiuretického hormónu	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	zvýšenie hladiny sérových triglyceridov <sup>10,30</sup> zvýšenie celkového cholesterolu (hlavne LDL cholesterolu) <sup>11, 30</sup> zníženie hladiny HDL cholesterolu <sup>17, 30</sup> zvyšovanie hmotnosti <sup>8, 30</sup>	zvýšená chuť do jedla zvýšenie glukózy v krvi až do hyperglykemických hodnôt <sup>6, 30</sup>	hyponatriémia <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 správanie <sup>20</sup>		somnambulizmus a ďalšie súvisiace stavy ako je rozprávanie počas spánku a poruchy príjmu potravy súvisiace so spánkom		
<i>Poruchy nervového systému</i>	závrat <sup>4, 16</sup> sommelencia <sup>2, 16</sup> bolesť hlavy, extrapyramí-	dyzartria	záchvat kŕčov <sup>1</sup> syndróm nepokojných nôh, tardívna			

	dové príznaky <sup>1, 21</sup>		dyskinéza <sup>1,5</sup> synkopa <sup>4,16</sup> stav zmätenosti			
<i>Poruchy oka</i>		rozmazané videnie				
<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 ciev</i>		ortostatická hypotenzia <sup>4, 16</sup>		venózna trombembólia <sup>1</sup>		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> intestinálna obštrukcia/ileus		
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>		zvýšenie hladín sérovej alanínaminotransferázy (ALT) <sup>3</sup> zvýšenie hladín gama-glutamyltransferázy GT <sup>3</sup>	zvýšenie hladín sérovej aspartátaminotransferázy (AST) <sup>3</sup>	žltacka <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, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), kožná vaskulitída
<i>Poruchy kostrovej</i>					rabdomyolýza	

<i>a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>						
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>			retencia moču			
<i>Stavy v gravidite, v šestonedelí a v perinatálnom období</i>						syndróm z vysadenia lieku u novorodencov <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 súvisiace s vysadením lieku <sup>1,9</sup>	ľahká asténia periférny edém podráždenosť pyrexia		malígnu neuroleptický syndróm <sup>1</sup> hypotermia		
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>				zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi <sup>14</sup>		

1. Pozri časť 4.4.
2. Somnolencia sa môže vyskytnúť zvyčajne počas prvých dvoch týždňov liečby, a obvykle ustúpi pri pokračovaní podávania kvetiapínu.
3. U niektorých pacientov užívajúcich kvetiapín sa zaznamenalo asymptomatické zvýšenie hladín (posun z normálnej hodnoty na > 3x ULN (horná hranica normálu) v akomkoľvek čase) sérových transamináz (ALT, AST) alebo hladiny gama-GT. Tieto zvýšené hodnoty boli zvyčajne pri pokračujúcej liečbe kvetiapínom reverzibilné.
4. Tak ako iné antipsychotiká, ktoré blokujú  $\alpha$ 1-adrenergne receptory, kvetiapín môže zvyčajne vyvolať ortostatickú hypotenziu spojenú so závratom, tachykardiou a u niektorých pacientov so synkopou, najmä v období úvodného titrovania dávky (pozri časť 4.4).
5. Frekvencia týchto nežiaducich účinkov sa vypočítala len z postmarketingových údajov.
6. Hladina glukózy v krvi nalačno  $\geq 126$  mg/dl (7 mmol/l) alebo  $\geq 200$  mg/dl alebo (11,1 mmol/l) po jedle minimálne v jednom prípade.
7. Zvýšený výskyt dysfágie pri užívaní kvetiapínu v porovnaní s placebom bol pozorovaný v klinických skúšaníach len pri bipolárnej depresii.
8. Založené na > 7 % zvýšení hmotnosti zo základnej hodnoty. Vyskytuje sa najmä počas prvých týždňov liečby u dospelých pacientov.
9. V krátkodobých, placebom kontrolovaných, monoterapeutických klinických skúšaníach zameraných na zhodnotenie symptómov súvisiacich s vysadením lieku boli pozorované nasledovné príznaky: nespavosť, nauzea, bolesť hlavy, hnačka, vracanie, závraty a podráždenosť. Výskyt týchto príznakov významne ustúpil po 1 týždni od vysadenia lieku.
10. Triglyceridy  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2,258$  mmol/l) (pacienti vo veku  $\geq 18$  rokov) alebo  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,694$  mmol/l) (pacienti vo veku < 18 rokov) zaznamenané minimálne raz.
11. Cholesterol  $\geq 240$  mg/dl ( $\geq 6,2064$  mmol/l) (pacienti vo veku  $\geq 18$  rokov) alebo  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 5,172$  mmol/l) (pacienti vo veku < 18 rokov) zaznamenaný minimálne raz. Zvýšenie LDL cholesterolu na  $\geq 30$  mg/dl ( $\geq 0,769$  mmol/l) bolo pozorované veľmi často. Priemerná zmena medzi pacientmi u ktorých sa pozorovalo takéto zvýšenie bola 41,7 mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/l).
12. Pozri text nižšie.

13. Trombocyty  $\leq 100 \times 10^9/l$  zaznamenané minimálne raz.
14. Založené na hlásení nežiaducich účinkov z klinických skúšaní o zvýšení kreatínfosfokinázy v krvi nesúvisiacej s neuroleptickým malígnym syndrómom.
15. Hladiny prolaktínu (pacienti > 18 rokov): > 20  $\mu g/l$ , (> 869,56 pmol/l), muži > 30  $\mu g/l$  (> 1304,34 pmol/l), ženy kedykoľvek.
16. Môže spôsobiť pád.
17. HDL cholesterol: <40 mg/dl (1,025 mmol/l) muži < 50 mg/dl (1,282 mmol/l), ženy 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 u kvetiapiínu a placebo.
19. Posun z > 132 mmol/l na  $\leq 132$  mmol/l zaznamenaný minimálne raz.
20. Prípady výskytu samovražedných myšlienok a samovražedného správania boli hlásené 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 < 0,8 x 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 x 10<sup>9</sup> buniek/l kedykoľvek počas liečby a na základe pacientov s ťažkou neutropéniou (< 0,5 x 10<sup>9</sup> 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 x 10<sup>9</sup> buniek/l kedykoľvek.
28. Založené na posune z normálnej východiskovej k potenciálne klinicky významnej hodnote kedykoľvek vo všetkých skúškach. Posun v počte bielych krviniek (white blood cells WBC) je definovaný ako  $\leq 3 \times 10^9$  buniek/l kedykoľvek.
29. Na základe hlásení nežiaducich udalostí metabolického syndrómu zo všetkých klinických skúšaní s kvetiapiénom.
30. U niektorých pacientov bolo v klinických štúdiách pozorované zhoršenie viac ako jedného z metabolických faktorov hmotnosť, glukóza v krvi a lipidy (pozri časť 4.4).
31. Pozri časť 4.6.
32. Môže sa vyskytnúť na začiatku liečby a je asociovaná s hypotenziou a/alebo synkopou. Frekvencia je založená na hláseniach bradykardie a súvisiacich udalostí vo všetkých klinických štúdiách kvetiapiínu.
33. Založené na retrospektívnej nerandomizovanej epidemiologickej štúdií.

V súvislosti s liečbou kvetiapiénom sa hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reaction, SCAR), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS).

Pri užívaní neuroleptík boli zaznamenané 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.

*Pediatrická populácia*

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

Výskyt nežiaducich účinkov je členený nasledovne: veľmi časté (> 1/10), časté (> 1/100 až < 1/10), menej časté (> 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (> 1/10 000 až < 1/1 000) a veľmi zriedkavé (< 1/10 000).

TOS	Veľmi časté	Časté
Poruchy endokrinného systému	zvýšenie hladiny 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 < 18 vek. U menej ako 1 % pacientov bol nárast hladiny prolaktínu > 100 µg/l.
2. Na základe klinicky významných prahových hodnôt (upravené podľa kritérií Národných ústavov zdravia) alebo zvýšenia > 20 mmHg systolického alebo > 10 mmHg diastolického krvného tlaku kedykoľvek v dvoch krátkodobých (3-6 týždňov) placebo kontrolovaných klinických skúšaní u detí a dospievajúcich.
3. Poznámka: Frekvencia zodpovedá frekvencii pozorovanej u dospelých, ale môže byť spojená s odlišnými klinickými dôsledkami u detí a dospievajúcich v porovnaní s dospelými.
4. Pozri časť 5.1.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

#### 4.9 Predávkovanie

##### Príznaky

Vo všeobecnosti boli hlásené tie prejavy a symptómy, ktoré vyplývajú zo zdôrazneného známeho farmakologického účinku, ku ktorým patria ospalosť a útlm, tachykardia a hypotenzia a anticholinergné účinky.

Predávkovanie môže spôsobiť: predĺženie intervalu QT, záchvaty, epileptický záchvat, rabdomyolýza, útlm dýchania, zadržiavanie moču, zmätenosť, delírium a/alebo rozrušenie, kóma a smrť. U pacientov s už existujúcim vážnym kardiovaskulárnym ochorením môže byť zvýšené riziko účinkov predávkovania (pozri časť 4.4, Ortostatická hypotenzia).

### **Liečba predávkovania**

K dispozícii nie je žiadne špecifické antidotum kvetiapínu. V prípade ťažkej intoxikácie je potrebné zvážiť možnosť použitia viacerých liekov, a odporúča sa intenzívna starostlivosť, vrátane zabezpečenia a udržiavania priechodnosti dýchacích ciest, prísunu kyslíka a dostatočnej ventilácie, pravidelného sledovania a podpory kardiovaskulárneho systému.

V tejto súvislosti publikované hlásenia popisujú, že pacientov s delíriom a agitáciou a anticholinergným syndrómom je možné liečiť intravenóznym podaním fyzostigmínu 1-2 mg (za kontinuálneho monitorovania EKG). Tento postup sa neodporúča ako štandardná liečba vzhľadom na potenciálne negatívne účinky fyzostigmínu na vodivosť srdca. Fyzostigmín sa môže používať v prípade, keď nie sú prítomné EKG aberácie. Nepoužívajte fyzostigmín v prípade dysarytmií, blokády srdca akéhokoľvek stupňa alebo predĺženia QRS intervalu.

Hoci prevencia absorpcie nadmernej dávky nebola preskúmaná, výplach žalúdka môže byť indikovaný pri ťažkom predávkovaní a ak je to možné, má byť vykonaný počas jednej hodiny od požitia. Má sa zvážiť podanie aktívneho uhlia.

V prípadoch predávkovania kvetiapínom sa má refraktórna hypotenzia liečiť vhodnými opatreniami ako je intravenózne podanie tekutín a/alebo sympatomimetík. Je potrebné vyhnúť sa adrenalínu a dopamínu, pretože beta stimulácia môže zhoršiť hypotenziu pri kvetiapínom indukovanej blokáde alfa receptorov.

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: centrálna nervová sústava, psycholeptiká; diazepíny, oxazepíny, tiazepíny a oxepíny ATC kód: N05AH04

#### Mechanizmus účinku

Kvetiapín je atypické antipsychotikum. Kvetiapín a aktívny plazmatický metabolit, norkvetiapín interagujú s celým radom neurotransmitterových 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 dopamínovým 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, nepôsobí však na nigrostriálne dopaminergné neuróny. 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 placebom kontrolovaných skúšaniach u pacientov so schizofréniou, za použitia rôznych dávok kvetiapínu sa nezistili rozdiely v incidencii EPS alebo v spotrebe súbežne podávaných anticholinergík medzi skupinami pacientov, ktorí dostávali kvetiapín alebo placebo. Placebom kontrolovaná štúdia, v ktorej sa hodnotila liečba fixnými dávkami kvetiapínu v rozmedzí od 75 do 750 mg/deň, nepreukázala nárast incidencie EPS alebo vyššiu spotrebu súbežne podávaných anticholinergík. Dlhodobá účinnosť kvetiapínu s okamžitým uvoľňovaním v prevencii schizofrenických relapsov sa v zaslepených klinických skúšaniach neoverovala. V otvorených skúšaniach s pacientmi so schizofréniou bol kvetiapín účinný v pretrvávaní klinického zlepšovania pri pokračujúcej liečbe u pacientov, u ktorých sa zlepšenie prejavilo na začiatku liečby, čo svedčí o dlhodobom terapeutickom účinku kvetiapínu.

#### *Bipolárna porucha*

V štyroch placebom kontrolovaných klinických štúdiách, v ktorých sa hodnotil účinok kvetiapínu na liečbu stredne ťažkých až ťažkých foriem manických epizód v dávkach až do 800 mg denne, pričom v dvoch štúdiách sa podával ako monoterapia a v dvoch ako kombinovaná liečba spolu s lítiom alebo divalproexom, sa nezistil rozdiel v incidencii EPS a v spotrebe súbežne podávaných anticholinergík medzi skupinami pacientov s liečbou kvetiapínom alebo placebom.

V dvoch štúdiách s kvetiapínom v monoterapii sa pri liečbe stredne ťažkých až ťažkých foriem manických epizód preukázalo, že kvetiapín je účinnejší ako placebo pri zmiernení manických príznakov po 3 a 12 týždňoch liečby.

Z dlhodobých štúdií nie sú k dispozícii údaje, ktoré preukazujú účinnosť kvetiapínu v prevencii následných manických alebo depresívnych epizód. Údaje o kvetiapíne v kombinácii s divalproexom alebo s lítiom po 3 a 6 týždňoch liečby pri stredne ťažkých až ťažkých formách manických epizód sú obmedzené; avšak kombinovaná liečba sa dobre znášala. Výsledky preukázali aditívny účinok v 3. týždni. Druhá klinická štúdia nepreukázala aditívny účinok v 6. týždni.

Priemerne v poslednom týždni bol medián dávky kvetiapínu pacientov, ktorí odpovedali na liečbu 600 mg/deň a približne 85 % pacientov, ktorí odpovedali na liečbu, bolo v rozsahu dávky 400 až 800 mg/deň.

V 4 ďalších klinických skúšaniach trvajúcich 8 týždňov u pacientov s miernymi 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 s placebom liečenou skupinou pacientov v rámci merateľných výsledkov: priemerné zlepšenie skóre MADRS pre odpoveď

definovanú ako najmenej 50 % zlepšenie celkového skóre MADRS zo základnej hodnoty. Nezistil sa rozdiel v rozsahu účinku medzi pacientmi užívajúcimi dávku 300 mg a 600 mg.

V kontinuálnej fáze týchto 2 skúšaní sa zistilo, že dlhodobá liečba pacientov odpovedajúcich na kvetiapín v 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 prevencie rekurencie hodnotiacich kombináciu kvetiapínu so stabilizátormi nálady u pacientov s manickými, depresívnymi alebo zmiešanými epizódami nálady bola kombinácia s kvetiapínom účinnejšia ako monoterapia stabilizátormi nálady v predĺžení času do rekurencie akejkoľvek poruchy nálady (manickej, zmiešanej alebo depresívnej). Kvetiapín bol podávaný dvakrát denne v celkovej dávke 400 až 800 mg pri kombinovanej liečbe lítiom alebo valproátom.

V šesťtýždňovej randomizovanej štúdii s lítiom súbežne podávaným s kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním oproti placebo súbežne podávanému s kvetiapínom s predĺženým uvoľňovaním u dospelých pacientov s akútnou mániou bol rozdiel v priemernom zlepšení YMRS medzi skupinou s pridaným lítiom a skupinou s pridaným placebom 2,8 bodu a rozdiel v percente pacientov odpovedajúcich na liečbu (definované ako 50 % zlepšenie YMRS z východiskovej hodnoty) bolo 11 % (79 % v skupine s pridaným lítiom oproti 68 % v skupine spridaným placebom).

V jednom dlhodobom klinickom skúšaní (viac ako 2 roky liečby), zameranom na hodnotenie prevencie rekurencie u pacientov s manickými, depresívnymi alebo zmiešanými epizódami, sa preukázal lepší účinok kvetiapínu, na predĺženie času do rekurencie ktorejkoľvek z náladových epizód (manickej, zmiešanej alebo depresívnej) u pacientov s bipolárnou poruchou typu I, v porovnaní s placebom. Počet pacientov s náladovými epizódami bol 91 (22,5 %) v skupine s kvetiapínom, 208 (51,5 %) v placebom kontrolovanej skupine a 95 (26,1 %) v skupine liečenej lítiom. U pacientov, ktorí odpovedali na kvetiapín, pri porovnaní pokračujúcej liečby kvetiapínom so zmenou na liečbu lítiom, výsledky ukázali, že zmena na liečbu lítiom nesúvisí so zvýšením času do rekurencie náladových epizód.

Klinické štúdie preukázali, že kvetiapín je účinný v 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 skúšaní týkajúcich sa schizofrénie a bipolárnej mánie bol združený výskyt extrapyramídových príznakov podobný ako u placeba (schizofrénia: 7,8 % pri kvetiapíne a 8,0 % pri placebe; bipolárna mánia: 11,2 % pri kvetiapíne a 11,4 % pri placebe). Vyšší výskyt extrapyramídových symptómov sa pozoroval u pacientov liečených kvetiapínom v porovnaní s tými, ktorí sa liečili placebom v krátkodobých placebom kontrolovaných klinických skúšaní s veľkou depresívnou poruchou a s bipolárnou depresiou. V krátkodobých placebom kontrolovaných klinických skúšaní bipolárnej depresie bol združený výskyt extrapyramídových príznakov 8,9 % pri kvetiapíne a 3,8 % pri placebe. V krátkodobých placebom kontrolovaných klinických skúšaní s monoterapiou týkajúcich sa veľkej depresívnej poruchy bol združený výskyt extrapyramídových príznakov 5,4 % pri kvetiapíne s predĺženým uvoľňovaním a 3,2 % pri placebe. V krátkodobom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní s monoterapiou u starších pacientov s veľkou depresívnou poruchou bol združený výskyt extrapyramídových príznakov 9,0 % pri kvetiapíne s predĺženým uvoľňovaním a 2,3 % pri placebe. V prípade bipolárnej depresie a rovnako v prípade veľkej depresívnej poruchy výskyt jednotlivých nežiaducich účinkov (napr. akatázie, extrapyramídovej poruchy, tremoru, dyskinézy, dystónie, nepokoja, mimovoľných svalových kontrakcií a svalovej rigidity) v žiadnej zo skupín liečby nepresahoval 4 %.

V krátkodobom placebom kontrolovanom skúšaní, fixná dávka (50 mg/deň až 800 mg/deň) (v rozpätí od 3 do 8 týždňov), bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti u pacientov liečených kvetiapiénom v rozmedzí od 0,8 kg pri 50 mg dennej dávke až 1,4 kg pri 600 mg dennej dávke (s nižším prírastkom pri 800 mg dennej dávke), v porovnaní s 0,2 kg u pacientov užívajúcich placebo. Percento pacientov liečených kvetiapiénom, ktorí získali  $\geq 7$  % prírastku telesnej hmotnosti, bol v rozmedzí od 5,3 % pri 50 mg dennej dávke až 15,5 % pri 400 mg dennej dávke (s nižším prírastkom pri 600 a 800 mg dennej dávke) oproti 3,7 % pacientov užívajúcich placebo.

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

Dlhodobejšie štúdie prevencie relapsu mali otvorenú liečbu (od 4 do 36 týždňov), počas ktorej boli pacienti liečení kvetiapiénom, nasledované randomizovaním ukončeného obdobia, počas ktorého boli pacienti randomizovaní do skupín kvetiapiínu alebo placebo. U pacientov, ktorí boli randomizovaní do skupiny kvetiapiínu, bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti počas otvorenej liečby 2,56 kg do 48. týždňa v randomizovanom období bol priemerný prírastok hmotnosti 3,22 kg v porovnaní so základnou hodnotou v otvorenej liečbe. U pacientov, ktorí boli randomizovaní do skupiny placebo, bol priemerný prírastok telesnej hmotnosti počas otvorenej liečby 2,39 kg do 48. týždňa v randomizovanom období bol priemerný prírastok váhy 0,89 kg v porovnaní so základnou hodnotou v otvorenej liečbe.

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

Vo všetkých krátkodobých placebom kontrolovaných štúdiách monoterapie u pacientov s východiskovým počtom neutrofilov  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  bola incidencia aspoň jedného výskytu stavu s počtom neutrofilov  $< 1,5 \times 10^9/l$  u pacientov liečených kvetiapiénom 1,9 % v porovnaní s 1,5 % u pacientov užívajúcich placebo. Incidencia posunov  $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$  bola rovnaká (0,2 %) u pacientov liečených kvetiapiénom a u pacientov s placebom. Vo všetkých klinických štúdiách (placebom kontrolovaných, otvorených, aktívne kontrolovaných) u pacientov s východiskovým počtom neutrofilov  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  incidencia najmenej jedného výskytu posunu na počet neutrofilov  $< 0,5 \times 10^9/l$  bola 2,9 % a na počet  $< 0,5 \times 10^9/l$  bola 0,21 % u pacientov liečených kvetiapiénom.

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

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

### *Katarakta/zakalenie šošovky*

V klinických skúšaníach, ktoré vyhodnocovali kataraktogénny potenciál kvetiapínu (200 - 800 mg/deň) oproti rizperidónu (2 - 8 mg) u pacientov so schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou, percento pacientov so zvýšeným stupňom zakalenia šošovky nebolo vyššie pri kvetiapíne (4 %) v porovnaní s rizperidónom (10 %), u pacientov s expozíciou trvajúcou 21 mesiacov.

### *Pediatrická populácia*

#### Klinická účinnosť

Účinnosť a bezpečnosť kvetiapínu boli študované v 3-týždňovej placebom kontrolovanej štúdií liečby mánie (n= 284 pacientov z USA, vo veku 10 - 17 rokov). Približne 45 % populácie pacientov malo ďalšiu diagnózu ADHD. Vykonala sa tiež 6 - týždňová placebom kontrolovaná štúdiá liečby schizofrénie (n= 222 pacientov vo veku 13 - 17 rokov). Z obidvoch štúdií boli vylúčení pacienti so známou nedostatočnou odpoveďou na kvetiapín. Liečba kvetiapínom sa začala na 50 mg denne a druhý deň bola zvýšená na 100 mg denne; následne bola dávka titrovaná na cieľovú dávku (mánie 400-600 mg/deň, schizofrénia 400-800 mg/deň) so zvyšovaním o 100 mg/deň, podávaná dvakrát alebo trikrát denne.

V štúdií mánie bol rozdiel v priemernej zmene LS od východiskovej hodnoty v YMRS celkovom skóre (aktívne liečenie mínus placebo) - 5,21 pre kvetiapín 400 mg/deň a - 6,56 pre kvetiapín 600 mg/deň. Pomer pacientov, ktorý odpovedali na liečbu (YMRS zlepšenie  $\geq$  50 %) bol 64 % pre kvetiapín 400 mg/deň a 58 % pre kvetiapín 600 mg/deň a 37 % v ramene s placebom.

V štúdií schizofrénie bol rozdiel v priemernej zmene LS od východiskovej hodnoty v PANSS celkovom skóre (aktívne liečenie mínus placebo) - 8,16 pre kvetiapín 400 mg/deň a - 9,29 pre kvetiapín 800 mg/deň. Ani nízka dávka (400 mg/deň) ani režim s vysokou dávkou (800 mg/deň) kvetiapínu neboli lepšie ako placebo vzhľadom na percento pacientov dosahujúcich odpoveď na liečbu definovanú ako pokles o  $\geq$  30 % oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre PANNS. V prípade mánie aj schizofrénie mali vyššie dávky za následok početne nižšie množstvo odpovedí na liečbu.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku udržiavacej liečby alebo o prevencii recidívy v tejto vekovej skupine.

#### *Klinická bezpečnosť*

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

#### *Dlhodobá bezpečnosť*

26-týždňové nezaslepené predĺženie krátkodobých štúdií (n= 380 pacientov) s flexibilne dávkovaným kvetiapínom 400-800 mg/deň poskytlo dodatočné údaje o bezpečnosti. Boli hlásené zvýšenia krvného tlaku u detí a dospievajúcich a zvýšená chuť do jedla, extrapyramídové príznaky, zvýšenia sérového prolaktínu boli hlásené s vyššou frekvenciou u detí a dospievajúcich ako u dospelých pacientov (pozri časti 4.4 a 4.8).

Čo sa týka nárastu hmotnosti, po korekcii na normálny rast v priebehu dlhšieho času, bol vzostup najmenej 0,5 smerodajnej odchýlky od východiskovej hodnoty "Body Mass Index" (BMI) pokladaný

za klinicky významnú zmenu; 18,3 % pacientov liečených kvetiapiénom v čase najmenej 26 týždňov zodpovedalo tomuto kritériu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Kvetiapín sa po perorálnom podaní dobre absorbuje a intenzívne sa metabolizuje. Biologická dostupnosť kvetiapiínu nie je významne ovplyvnená príjmom potravy.

Rovnovážne maximálne molárne koncentrácie účinného metabolitu norkvetiapínu predstavujú 35 % koncentrácií pozorovaných pre kvetiapín.

Farmakokinetika kvetiapiínu a norkvetiapínu je v schválenom rozsahu dávkovania lineárna.

### Distribúcia

Väzba kvetiapiínu na plazmatické bielkoviny je približne 83 %.

### Biotransformácia

Kvetiapín sa v pečeni intenzívne metabolizuje, po podaní rádioaktívne označeného kvetiapiínu je možné v moči alebo v stolici nájsť menej ako 5 % pôvodnej zlúčeniny v nezmenenej forme.

*In vitro* skúšky ukázali, že hlavným enzýmom, ktorý je zodpovedný za metabolizmus kvetiapiínu prostredníctvom cytochrómu P450, je CYP 3A4. Norkvetiapín sa tvorí a vylučuje najmä prostredníctvom CYP 3A4.

Približne 73 % rádioaktívne značenej látky sa vylúči močom a 21 % stolicou.

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

### Eliminácia

Polčasy eliminácie kvetiapiínu a norkvetiapínu sú približne 7 a 12 hodín v uvedenom poradí.

Priemerná frakcia molárnej dávky voľného kvetiapiínu a účinného humánneho plazmatického metabolitu norkvetiapínu vylučovanej močom je < 5 %.

### Osobitné skupiny pacientov

#### Pohlavie

Kinetika kvetiapiínu sa nelíši u mužov a u žien.

#### Starší pacienti

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

### **Porucha funkcie obličiek**

U osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu nižší ako 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) bola priemerná hodnota plazmatického klírensu kvetiapínu znížená približne o 25 %, avšak individuálne hodnoty klírensu sú v rozmedzí hodnôt zdravých jedincov.

### **Porucha funkcie pečene**

U pacientov so známou poruchou funkcie pečene (kompenzovaná alkoholická cirhóza) klesá priemerný plazmatický klírens kvetiapínu asi o 25 %. Keďže kvetiapín sa intenzívne metabolizuje v pečeni, zvýšené plazmatické hladiny sa predpokladajú u pacientov s poruchou funkcie pečene. Úprava dávkovania u týchto pacientov môže byť potrebná (pozri časť 4.2).

### **Pediatričná populácia**

Farmakokinetické údaje boli získané zo vzoriek od 9 detí vo veku 10 - 12 rokov a 12 dospievajúcich, ktorí užívali ustálenú liečbu 400 mg kvetiapínu dvakrát denne. V rovnovážnom stave boli na dávku normalizované plazmatické hladiny materskej latky kvetiapínu u detí a dospievajúcich (vo veku 10 - 17 rokov) vo všeobecnosti podobné dospelým, aj keď hodnota C<sub>max</sub> bola u detí v hornej časti rozmedzia pozorovaného u dospelých. AUC a C<sub>max</sub> aktívneho metabolitu norkvetiapínu boli v porovnaní s dospelými vyššie, približne o 62 % a 49 % u detí (10 - 12 rokov) v uvedenom poradí a o 28 % a 14 % u dospievajúcich (13 - 17 rokov) v uvedenom poradí.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V sérii *in vitro* a *in vivo* štúdií genotoxicity nebola preukázaná genotoxicita.

Pri podávaní klinicky významných dávok laboratórnym zvieratám sa zistili nasledovné odchýlky, ktoré sa však v dlhodobom klinickom výskume zatiaľ 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 a pokles počtu červených a bielych krviniek; u psov sa pozoroval zákal šošovky a katarakta (zákal šošovky a katarakta, 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 terapeutickojej 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,  
mikrokryštalická celulóza,  
povidón,  
stearát horečnatý,  
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A),  
dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého

Obal tablety:

hypromelóza,  
oxid titaničitý (E 171)

Tablety Quetiapine Viatris 100 mg navyše obsahujú:  
makrogol 6000,  
žltý oxid železitý (E 172),  
mastenec

Tablety Quetiapine Viatris 200 mg a 300 mg navyše obsahujú:  
makrogol 400,  
polysorbát 80

## **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 Aluminium blistre

Veľkosti balenia: 1, 3, 6, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 a 100 filmom obalených tabliet.

Perforované jednodávkové blistre po 60 x 1 tabliet v balení.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

HDPE fľaše s PP uzáverom

Veľkosti balenia: 60, 84, 90, 98, 100, 250, 500, 1000 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Viatris Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Quetiapine Viatris 100 mg: 68/0192/07-S

Quetiapine Viatris 200 mg: 68/0193/07-S  
Quetiapine Viatris 300 mg: 68/0194/07-S

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

Dátum prvej registrácie: 30. mája 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. apríla 2017

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2024