

Dodatak III

Sažetak opisa svojstava lijeka, označavanje i uputa o lijeku

Napomena:

Ovaj sažetak opisa svojstava lijeka, označavanje i uputa o lijeku su ishod arbitražnog postupka na koji se odnosi ova odluka Komisije.

Informacije o lijeku mogu biti naknadno ažurirane od strane nadležnih tijela država članica, u dogovoru s referentnom državom članicom, ukoliko je prikladno, u skladu s postupcima navedenima u poglavlju 4 pod glavom III Direktive 2001/83/EC.

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA,
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU**

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

SEROQUEL 25 mg filmom obložene tablete
SEROQUEL 100 mg filmom obložene tablete
SEROQUEL 150 mg filmom obložene tablete
SEROQUEL 200 mg filmom obložene tablete
SEROQUEL 300 mg filmom obložene tablete
SEROQUEL 3-dnevno početno pakiranje (kombinirano pakiranje)
SEROQUEL 4-dnevno početno pakiranje

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Seroquel 25 mg sadržava 25 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata).
Pomoćna tvar: 18 g laktoze (bezvodne) u jednoj tableti.

Seroquel 100 mg sadržava 100 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata).
Pomoćna tvar: 20 g laktoze (bezvodne) u jednoj tableti.

Seroquel 150 mg sadržava 150 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata).
Pomoćna tvar: 29 g laktoze (bezvodne) u jednoj tableti.

Seroquel 200 mg sadržava 200 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata).
Pomoćna tvar: 39 g laktoze (bezvodne) u jednoj tableti.

Seroquel 300 mg sadržava 300 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata).
Pomoćna tvar: 59 g laktoze (bezvodne) u jednoj tableti.

Seroquel 3-dnevno početno pakiranje (kombinirano pakiranje) sadržava 6 tableta Seroquel 25 mg i 2 tablete Seroquel 100 mg

Seroquel 4-dnevno početno pakiranje sadržava 6 tableta Seroquel 25 mg, 3 tablete Seroquel 100 mg i 1 tabletu Seroquel 200 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Seroquel 25 mg filmom obložene tablete su boje breskve, okrugle bikonveksne, a na jednoj njihovoj strani utisnuta je oznaka "SEROQUEL 25".

Seroquel 100 mg filmom obložene tablete su žute boje, okrugle bikonveksne, a na jednoj njihovoj strani utisnuta je oznaka "SEROQUEL 100".

Seroquel 150 mg filmom obložene tablete su svijetložute boje, okrugle bikonveksne, a na jednoj njihovoj strani utisnuta je oznaka "SEROQUEL 150".

Seroquel 200 mg filmom obložene tablete su bijele boje, okrugle bikonveksne, a na jednoj njihovoj strani utisnuta je oznaka "SEROQUEL 200".

Seroquel 300 mg filmom obložene tablete su bijele boje, u obliku kapsule. Na jednoj njihovoj strani utisnuta je oznaka "SEROQUEL", a na drugoj "300".

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

SEROQUEL je indiciran za:

- liječenje shizofrenije.
- liječenje bipolarnog poremećaja:
 - o za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju.
 - o za liječenje velikih depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju.
 - o za sprječavanje ponovne pojave maničnih ili depresivnih epizoda u bolesnika s bipolarnim poremećajem koji su prethodno odgovorili na liječenje kvetiapiinom.

4.2 Doziranje i način primjene

Za svaku indikaciju postoji drugačiji raspored doziranja. Stoga se mora osigurati da bolesnici dobiju jasnu informaciju o prikladnom doziranju za njihovo stanje.

Seroquel se uzima s hranom ili bez nje.

Odrasli:

Za liječenje shizofrenije

Za liječenje shizofrenije Seroquel je potrebno uzimati dva puta dnevno. Ukupna dnevna doza za prva četiri dana liječenja iznosi 50 mg (prvi dan), 100 mg (drugi dan), 200 mg (treći dan) i 300 mg (četvrti dan). Od četvrtoga dana nadalje, dozu je potrebno titrirati do uobičajene učinkovite doze od 300 do 450 mg dnevno. Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti kod pojedinog bolesnika, doza se može prilagoditi u rasponu od 150 do 750 mg dnevno.

Za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju

Za liječenje maničnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem, Seroquel je potrebno uzimati dva puta dnevno. Ukupna dnevna doza za prva četiri dana terapije iznosi kako slijedi: 100 mg (prvi dan), 200 mg (drugi dan), 300 mg (treći dan) i 400 mg (četvrti dan). Daljnje prilagodbe doze do 800 mg dnevno do 6. dana potrebno je provesti uz povećanja ne veća od 200 mg dnevno.

Doza se može prilagođavati ovisno o kliničkom odgovoru na liječenje i podnošljivosti lijeka kod pojedinog bolesnika i to u rasponu od 200 do 800 mg dnevno. Uobičajena učinkovita doza se kreće u rasponu od 400 do 800 mg dnevno.

Za liječenje velikih depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju

Seroquel je potrebno uzimati jednom dnevno prije spavanja. Ukupna dnevna doza za prva četiri dana terapije iznosi kako slijedi: 50 mg (prvi dan), 100 mg (drugi dan), 200 mg (treći dan) i 300 mg (četvrti dan). Preporučena dnevna doza je 300 mg. Tijekom kliničkih ispitivanja nije zabilježena dodatna korist u skupini koja je primala dozu od 600 mg u odnosu na skupinu koja je primala dozu od 300 mg (vidjeti dio 5.1). Pojedini bolesnici mogu imati koristi od primjene doze od 600 mg. Doze veće od 300 mg mora propisati liječnik s iskustvom u liječenju bipolarnih poremećaja. Klinička ispitivanja su ukazala da se kod pojedinih bolesnika, u slučaju zabrinutosti oko podnošljivosti lijeka, može razmotriti smanjenje doze na minimum od 200 mg.

Za sprječavanje ponovne pojave epizoda bolesti u bipolarnom poremećaju

Za sprječavanje ponovne pojave maničnih, mješovitih ili depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju, u bolesnika koji su odgovorili na kvetiapin u akutnom liječenju bipolarnog poremećaja, potrebno je nastaviti liječenje s uzimanjem jednake doze. Doza se može prilagoditi u rasponu od 300 mg do 800 mg na dan, primijenjeno dva puta dnevno, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti pojedinog bolesnika. Važno je koristiti najnižu učinkovitu dozu lijeka u terapiji održavanja.

Stariji bolesnici:

Kao i u slučaju ostalih antipsihotika, starijim bolesnicima Seroquel se mora davati s oprezom, naročito tijekom početnog razdoblja doziranja. Brzina titriranja doze možda će trebati biti sporija, a dnevna terapijska doza niža od one koja se primjenjuje u mlađih bolesnika, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti pojedinog bolesnika. Srednja vrijednost plazmatskog klirensa kvetiapina u starijih bolesnika smanjena je za 30-50% u usporedbi s mlađim bolesnicima.

Djelotvornost i sigurnost nije procijenjena u bolesnika starijih od 65 godina koji pate od depresivnih epizoda u okviru bipolarnog poremećaja.

Pedijatrijska populacija

Ne preporuča se primjena Seroquela u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka koji bi poduprli primjenu u toj dobnoj skupini. Podaci dostupni iz placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja su prikazani u dijelovima 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Oštećenje funkcije bubrega:

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije jetre:

Kvetiapin se opsežno metabolizira u jetri, te se stoga Seroquel mora s oprezom davati bolesnicima s poznatim oštećenjem funkcije jetre, naročito tijekom početnog razdoblja doziranja. U bolesnika s poznatim oštećenjem funkcije jetre, liječenje se mora započeti dozom od 25 mg dnevno. Dozu je potom potrebno svakoga dana povećavati za po 25 do 50 mg dnevno do postizanja učinkovite doze, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti kod pojedinog bolesnika.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari ovog lijeka.

Kontraindicirana je istodobna primjena s inhibitorima citokroma P450 3A4, kao što su inhibitori HIV-proteaze, azolni antimikotici, eritromicin, klaritromicin i nefazodon (vidjeti i dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Budući da Seroquel ima nekoliko indikacija, sigurnosni profil lijeka potrebno je razmotriti uzimajući u obzir dijagnozu pojedinog bolesnika i dozu koja se primjenjuje.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena kvetiapina kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka koji bi poduprli primjenu u toj dobnoj skupini. Klinička ispitivanja s kvetiapienom su dodatno pokazala, uz poznati sigurnosni profil lijeka u odraslih (vidjeti dio 4.8), da se određeni štetni događaji pojavljuju s većom učestalošću u djece i adolescenata nego u odraslih (povećani apetit, porast serumskog prolaktina, povraćanje, rinitis i sinkopa) ili mogu imati drugačije implikacije u djece i adolescenata (ekstrapiramidni simptomi i razdražljivost), a zabilježen je i jedan koji prethodno nije primijećen u ispitivanjima u odraslih (povišenje krvnog tlaka). Primijećene su i promjene u vrijednostima dobivenim testovima funkcije štitne žlijezde u djece i adolescenata.

Nadalje, sigurnost dugotrajnog liječenja kvetiapienom i njegov utjecaj na rast i razvoj nisu ispitivani dulje od 26 tjedana. Učinak dugotrajnog liječenja na kognitivni i bihevioralni razvoj nije poznat.

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, u kojima su sudjelovala djeca i adolescenti, kvetiapin je bio povezan s povećanom incidencijom ekstrapiramidnih simptoma u usporedbi s placebom u bolesnika liječenih zbog shizofrenije, bipolarne manije i bipolarne depresije (vidjeti dio 4.8).

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje

Depresija u bipolarnom poremećaju je povezana s povećanim rizikom od pojave suicidalnih misli, samoozljeđivanja i suicida (događaja povezanih sa suicidom). Rizik je prisutan sve dok se ne postigne značajna remisija. Obzirom da se poboljšanje ne mora javiti tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ili duže, bolesnike se mora pomno nadzirati sve dok ne dođe do takvog poboljšanja. Općenito, kliničko iskustvo je pokazalo da se rizik od suicida može povećati u ranim fazama oporavka.

Dodatno, liječnik mora razmotriti mogući rizik od događaja povezanih sa suicidom nakon naglog prekida liječenja kvetiapienom, zbog poznatih faktora rizika bolesti koja se liječi.

Druga psihijatrijska stanja za koja se propisuje kvetiapin mogu također biti povezana s povećanim rizikom od događaja povezanih sa suicidom. Dodatno, ova stanja mogu biti komorbiditet uz velike depresivne epizode. Pri liječenju bolesnika s drugim psihijatrijskim poremećajima moraju se, stoga, poduzeti iste mjere opreza kao kod liječenja bolesnika s velikim depresivnim epizodama.

Poznato je da su bolesnici s anamnezom događaja povezanih sa suicidom, ili oni koji prije početka liječenja pokazuju značajni stupanj suicidalnih misli izloženi većem riziku od suicidalnih misli ili pokušaja suicida te ih se mora pomno nadzirati tijekom liječenja. Meta-analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresiva u odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima je pokazala povećani rizik od suicidalnog ponašanja pri uzimanju antidepresiva u usporedbi s placebom u bolesnika mlađih od 25 godina.

Bolesnici, naročito oni izloženi visokom riziku, moraju se uz terapiju lijekovima pomno nadzirati, naročito u ranom liječenju i nakon promjena doze. Bolesnike (i njihove skrbnike) se mora upozoriti da je potrebno pratiti bilo kakvo kliničko pogoršanje, suicidalno ponašanje ili misli i neobične promjene ponašanja te da odmah potraže liječnički savjet ukoliko su ovi simptomi prisutni.

U kratkoročnim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima bolesnika s velikim depresivnim epizodama u bipolarnom poremećaju primijećen je povećani rizik od događaja povezanih sa suicidom u mlađih odraslih bolesnika (mlađi od 25 godina) koji su uzimali kvetiapin u usporedbi s onima liječenim placebom (3,0% u odnosu na 0%).

Metabolički rizik

S obzirom na rizik od pogoršanja metaboličkog profila primijećenog u kliničkim ispitivanjima, koje uključuje promjene tjelesne težine, glukoze u krvi (vidjeti odlomak o hiperglikemiji) i lipida, potrebno je ocijeniti metaboličke parametre bolesnika pri uvođenju liječenja, a promjene tih parametara treba redovito kontrolirati tijekom liječenja. Pogoršanje navedenih parametara treba zbrinjavati sukladno kliničkoj praksi (vidjeti i dio 4.8).

Ekstrapiramidni simptomi:

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima odraslih bolesnika, kvetiapin je povezan s povećanom incidencijom ekstrapiramidnih simptoma (EPS) u usporedbi s placebom u bolesnika liječenih od velikih depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Primjena kvetiapina je povezana s razvojem akatizije, koju karakterizira nemir uz subjektivni osjećaj neugode ili uznemirenosti i potreba za kretanjem koje često prati nemogućnost mirnog sjedenja ili stajanja. Ovo će se najvjerojatnije pojaviti u prvih nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika kod kojih se pojave ovi simptomi povećanje doze može biti štetno.

Tardivna diskinezija:

Pojave li se znakovi i simptomi tardivne diskinezije, mora se razmotriti smanjenje doze ili prekid uzimanja kvetiapina. Simptomi tardivne diskinezije mogu se pogoršati ili čak pojaviti nakon prestanka terapije (vidjeti dio 4.8).

Somnolencija i omaglica:

Liječenje kvetiapiinom je povezano sa somnolencijom i povezanim simptomima, kao što je sedacija (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima u kojima je kvetiapin primjenjivan za liječenje bolesnika koji boluju od bipolarnе depresije, ovi simptomi su obično nastupili unutar prva tri dana liječenja i pretežno su bili blagog do umjerenog intenziteta. Bolesnicima koji osjete somnolenciju jačeg intenziteta može biti potreban češći nadzor tijekom minimalno 2 tjedna od nastupa somnolencije ili dok se simptomi ne poboljšaju. Kod takvih bolesnika će možda biti potrebno razmotriti prekid liječenja.

Ortostatska hipotenzija:

Liječenje kvetiapiinom je povezano s ortostatskom hipotenzijom i, posljedično, omaglicom (vidjeti dio 4.8) koja se, poput somnolencije, obično pojavljuje tijekom početnog razdoblja titracije doze. Ovo može povećati učestalost pojave ozljeda uslijed nezgoda (padovi), osobito kod starije populacije. Stoga se bolesnicima mora savjetovati oprez dok ne budu upoznati s mogućim učincima lijeka.

Kvetiapin se mora davati s oprezom bolesnicima za koje je poznato da imaju kardiovaskularne bolesti, cerebrovaskularne bolesti ili ostala stanja koja predisponiraju hipotenziji. Ako dođe do ortostatske hipotenzije, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili postupnije titriranje doze, osobito u bolesnika s podležećom kardiovaskularnom bolešću.

Napadaji:

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima nije uočena razlika u incidenciji napadaja između bolesnika koji su uzimali kvetiapin i onih koji su primali placebo. Nema dostupnih podataka o incidenciji napadaja kod bolesnika s anamnezom takvih poremećaja. Kao i kad je riječ o ostalim antipsihoticima, preporučuje se oprez u liječenju bolesnika s anamnezom napadaja (vidjeti dio 4.8).

Neuroleptički maligni sindrom:

Neuroleptički maligni sindrom povezan je s uzimanjem antipsihotika, uključujući kvetiapin (vidjeti dio 4.8). Klinički znaci obuhvaćaju: hipertermiju, promijenjen mentalni status, ukočenost mišića, nestabilnost autonomnog sustava i povišenu kreatin-fosfokinazu. Pri pojavi tih znakova mora se prekinuti liječenje kvetiapiinom i primijeniti odgovarajuće medicinsko liječenje.

Teška neutropenija i agranulocitoza:

U kliničkim ispitivanjima kvetiapina prijavljena je teška neutropenija (broj neutrofila $<0,5 \times 10^9/L$). U većini se slučajeva teška neutropenija javljala unutar nekoliko mjeseci od početka liječenja kvetiapiinom. Nije bilo vidljive povezanosti s primijenjenom dozom kvetiapina. Tijekom primjene nakon stavljanja lijeka u promet, neki slučajevi su bili fatalni. Mogući faktori rizika za pojavu neutropenije su postojeći niži broj bijelih krvnih stanica (leukocita), kao i neutropenija uzrokovana lijekovima u anamnezi bolesnika. Ipak, bilo je slučajeva pojave kod bolesnika bez prethodno postojećih faktora rizika. Primjena kvetiapina mora se prekinuti kod bolesnika s brojem neutrofila $<1,0 \times 10^9/L$. Bolesnike se mora promatrati kako bi se uočili znakovi i simptomi infekcije, te kontrolirati broj neutrofila (dok ne premaše broj od $1,5 \times 10^9/L$) (vidjeti dio 5.1).

Na neutropeniju je potrebno posumnjati u bolesnika koji imaju infekciju ili vrućicu, osobito u odsutnosti očitih predisponirajućih faktora, te ju je potrebno liječiti kako je klinički prikladno.

Bolesnicima treba savjetovati da odmah prijave pojavu znakova/simptoma koji odgovaraju agranulocitozi ili infekciji (npr. vrućicu, slabost, letargiju ili grlobolju) u bilo kojem trenutku tijekom terapije Seroquelom. U tih bolesnika treba odmah provjeriti broj bijelih krvnih stanica i apsolutan broj neutrofila, osobito ako ne postoje predisponirajući faktori.

Interakcije

Vidjeti i dio 4.5.

Istodobna primjena kvetiapina sa snažnim induktorima jetrenih enzima, kao što su karbamazepin ili fenitoin, znatno smanjuje koncentraciju kvetiapina u plazmi, što može utjecati na djelotvornost liječenja

kvetiapinom. Kod bolesnika koji se već liječe induktorima jetrenih enzima, liječenje kvetiapienom smije se započeti samo u slučaju kada liječnik smatra da koristi kvetiapina premašuju rizike prekida terapije induktorom jetrenih enzima. Važno je da se bilo kakva promjena u doziranju induktora provodi postupno, te ako je neophodno, zamjeni s ne-induktorom (npr. natrijev valproat).

Tjelesna težina

Povećanje tjelesne težine je bilo prijavljeno kod bolesnika koji su liječeni kvetiapienom, i mora se nadzirati i zbrinjavati kako je klinički prikladno, u skladu sa smjernicama za primjenu antipsihotika (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Hiperglikemija

Hiperglikemija i/ili razvoj ili egzacerbacija dijabetesa povremeno udruženog sa ketoacidozom ili komom zabilježeni su rijetko, uključujući i neke smrtno slučajeve (vidjeti dio 4.8). U nekim slučajevima prijavljeno je prethodno povećanje tjelesne težine, što može biti predisponirajući faktor. Preporuča se odgovarajuće kliničko praćenje u skladu sa smjernicama za primjenu antipsihotika. Bolesnike liječene bilo kojim antipsihotikom, uključujući kvetiapin, mora se promatrati kako bi se uočili znakovi i simptomi hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike sa šećernom bolesti ili s rizičnim faktorima za šećernu bolest mora se redovito pratiti zbog pogoršanje kontrole glukoze. Tjelesna težina mora se redovito kontrolirati.

Lipidi

U kliničkim ispitivanjima s kvetiapienom primijećen je porast razine triglicerida, LDL-a i ukupnog kolesterola, te smanjenje razine HDL-kolesterola (vidjeti dio 4.8). Promjene u razini lipida potrebno je liječiti u skladu s kliničkom praksom.

QT prolongacija

U kliničkim ispitivanjima kao i tijekom terapijske primjene lijeka sukladno napucima koji se nalaze u Sažetku opisa svojstava lijeka, liječenje kvetiapienom nije dovedeno u vezu s trajnim produženjem apsolutnog QT intervala. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeno je produljenje QT intervala tijekom primjene kvetiapina u terapijskim dozama (vidjeti dio 4.8) i prilikom predoziranja (vidjeti dio 4.9). Kao i prilikom primjene drugih antipsihotika, nužan je oprez pri propisivanju kvetiapina u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima ili bolesnika u čijoj obiteljskoj anamnezi postoji podatak o produljenju QT intervala. Također je nužan oprez pri propisivanju kvetiapina s lijekovima za koje je poznato da produžuju QT interval te pri istodobnoj primjeni neuroleptika, naročito u starijih, u bolesnika: s kongenitalnim sindromom produljenog QT intervala, kongestivnim srčanim zatajenjem, hipertrofijom srca, hipokalemijom ili hipomagnezijemijom (vidjeti dio 4.5).

Kardiomiopatija i miokarditis

U kliničkim ispitivanjima i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su kardiomiopatija i miokarditis; međutim, nije utvrđena njihova uzročna povezanost s kvetiapienom. U bolesnika u kojih se sumnja na kardiomiopatiju ili miokarditis treba ponovno procijeniti liječenje kvetiapienom.

Reakcije ustezanja

Akutni simptomi ustezanja koji uključuju nesanicu, mučninu, glavobolju, proljev, povraćanje, omaglicu i razdražljivost, opisani su nakon naglog prekida uzimanja kvetiapina. Preporuča se postupno prekidanje uzimanja lijeka tijekom perioda od najmanje jednog do dva tjedna (vidjeti dio 4.8.).

Stariji bolesnici s psihozom povezanom s demencijom

Kvetiapin nije odobren za liječenje psihoze povezane s demencijom.

Približno trostruko povećanje rizika od nastanka cerebrovaskularnih štetnih događaja zabilježeno je u placebom kontroliranim randomiziranim ispitivanjima u populaciji oboljeloj od demencije, uz neke atipične antipsihotike. Mehanizam ovog povećanog rizika nije poznat. Povećanje rizika ne može se isključiti za druge antipsihotike ili druge populacije bolesnika. Kvetiapin se mora s oprezom primjenjivati u bolesnika s rizičnim faktorima za moždani udar.

U meta-analizi atipičnih antipsihotika, zabilježen je povećan rizik od smrti kod starijih bolesnika oboljelih od psihoze povezane s demencijom u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je uzimala placebo. Međutim, u dva desetotjedna ispitivanja s kvetiapienom, u kojem je placebo korišten kao kontrola, u istoj populaciji bolesnika (n=710; prosječna starost: 83 godine, raspon: 56-99 godina), incidencija smrtnih ishoda u skupini bolesnika koji su uzimali kvetiapin iznosila je 5,5% u usporedbi s 3,2% u skupini koja je primala placebo. U ovim ispitivanjima bolesnici su umrli od različitih uzroka koji su bili u skladu s očekivanjima za tu populaciju. Ovi podaci nisu ustanovili uzročno-posljedičnu povezanost između liječenja kvetiapienom i smrti kod starijih bolesnika s demencijom.

Disfagija

Disfagija (vidjeti dio 4.8) je zabilježena tijekom liječenja kvetiapienom. Kvetiapin se mora s oprezom primjenjivati u bolesnika kod kojih postoji rizik za razvoj *aspiracijske upale pluća*.

Konstipacija i opstrukcija crijeva

Konstipacija predstavlja faktor rizika za opstrukciju crijeva. Konstipacija i opstrukcija crijeva prijavljene su kod primjene kvetiapina (vidjeti dio 4.8 *Nuspojave*). To uključuje i prijave smrtnih slučajeva u bolesnika izloženih povećanom riziku za opstrukciju crijeva, uključujući one koji istodobno primaju više lijekova koji smanjuju pokretljivost crijeva i/ili one koji možda ne prijavljuju simptome konstipacije. Bolesnike s opstrukcijom crijeva/ileusom treba zbrinjavati pomnim nadziranjem i hitnim liječenjem.

Venska tromboembolija (VTE)

Tijekom primjene antipsihotika zabilježeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE). Kod bolesnika koji se liječe antipsihoticima često je prisutan stečeni faktor rizika za nastanak VTE. Stoga se moraju prepoznati svi mogući faktori rizika za nastanak VTE prije i tijekom liječenja kvetiapienom te poduzeti preventivne mjere.

Pankreatitis

Pankreatitis je bio prijavljen u kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet. U prijavama nakon stavljanja lijeka u promet, iako nisu svi slučajevi bili povezani s faktorima rizika, mnogi bolesnici su imali faktore za koje se zna da su povezani s pankreatitisom, kao što su povišeni trigliceridi (vidjeti dio 4.4), žučni kamenci, i konzumacija alkohola.

Dodatne informacije

Ograničeni su podaci o primjeni kvetiapina u kombinaciji s divalproeksom ili litijem u liječenju akutnih umjerenih do teških maničnih epizoda. Ipak, kombinirana primjena se dobro podnosila (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Podaci su pokazali aditivni učinak kombinacije u trećem tjednu liječenja.

Laktoza

Seroquel tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom *Lapp* laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da kvetiapin prvenstveno djeluje na središnji živčani sustav, kvetiapin se mora s oprezom uzimati u kombinaciji s ostalim lijekovima koji djeluju na središnji živčani sustav, kao i s alkoholom.

Citokrom P450 (CYP) 3A4 je enzim koji je prvenstveno odgovoran za metabolizam kvetiapina posredovan citokromom P450. U ispitivanju interakcija, provedenom na skupini zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena kvetiapina (u dozi od 25 mg) s ketokonazolom, inhibitorom CYP3A4, uzrokovala je peterostruko do osmerostruko povećanje površine ispod krivulje koncentracija- vrijeme za kvetiapin (AUC; od engl. *Area Under Curve*). Na osnovi toga, kontraindicirana je istodobna uporaba kvetiapina s CYP3A4 inhibitorima. Također se ne preporuča konzumiranje soka od grejpa tijekom liječenja kvetiapienom.

U ispitivanju na bolesnicima s ciljem procjene farmakokinetike kvetiapina, primijenjenog u višekratnim dozama prije i za trajanja liječenja karbamazepinom (poznatim induktorom jetrenih enzima), istodobna primjena karbamazepina značajno je povećala klirens kvetiapina. Ovo povećanje klirensa smanjilo je sustavnu izloženost kvetiapinu (određenu AUC-om) na prosječno 13% izloženosti tijekom primjene kvetiapina u monoterapiji, premda je kod nekih bolesnika ovaj učinak bio još izraženiji. Kao posljedica te interakcije, moguća je pojava snižene koncentracije kvetiapina u plazmi što može utjecati na djelotvornost liječenja kvetiapinom. Istodobnim uzimanjem kvetiapina i fenitoina (drugog induktora mikrosomskih enzima) značajno se povećao klirens kvetiapina za približno 450%. U bolesnika koji uzimaju induktore jetrenih enzima, liječenje kvetiapinom smije se započeti samo ako liječnik smatra da koristi od primjene kvetiapina premašuju rizike od prekida liječenja induktorom jetrenih enzima. Važno je da se bilo kakva promjena u doziranju induktora provodi postupno, te ako je neophodno, zamjeni s lijekom koji nije induktor (npr. natrijev valproat) (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetika kvetiapina nije se znatnije promijenila kad se uzimao istodobno s antidepresivom imipraminom (poznati inhibitor CYP2D6) ili fluoksetinom (poznati inhibitor CYP3A4 i CYP2D6).

Farmakokinetika kvetiapina nije se znatnije promijenila kad se uzimao istodobno s antipsihoticima risperidonom ili haloperidolom. Istodobna uporaba kvetiapina i tioridazina povećala je, međutim, klirens kvetiapina za približno 70%.

Farmakokinetika kvetiapina nije se promijenila nakon istodobne primjene s cimetidinom.

Farmakokinetika litija nije se promijenila kad se davao istodobno s kvetiapinom.

U šestotjednom randomiziranom ispitivanju u kojem se uspoređivala primjena litija i lijeka Seroquel XR naspram placeba i lijeka Seroquel XR u odraslih bolesnika s akutnom manijom, opažena je veća incidencija ekstrapiramidnih događaja (osobito tremora), somnolencije i povećanja tjelesne težine u skupini kojoj je dodavan litij u odnosu na skupinu kojoj je dodavan placebo (vidjeti dio 5.1).

Farmakokinetika natrijeva valproata i kvetiapina nije se izmijenila u klinički značajnome opsegu kad su se istodobno primjenjivali. Retrospektivna studija kod djece i adolescenata koji su primali valproat, kvetiapin ili oba lijeka, pokazala je veću incidenciju leukopenije i neutropenije u skupini koja je primala kombinaciju tih lijekova u odnosu na monoterapijske skupine.

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija s često korištenim kardiovaskularnim lijekovima.

Oprez je nužan kada se kvetiapin primjenjuje istodobno s lijekovima za koje je poznato da uzrokuju neravnotežu elektrolita ili produljenje QT intervala.

Prijavljeni su lažno pozitivni rezultati u enzimskim imunotestovima na metadon i tricikličke antidepresive kod bolesnika koji su uzimali kvetiapin. Preporučuje se potvrda upitnih rezultata probirnih imunotestova prikladnom kromatografskom tehnikom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Prvo tromjesečje

Umjerena količina objavljenih podataka o izloženim trudnoćama (tj. između 300 i 1000 ishoda trudnoće), uključujući pojedinačne prijave i neka opservacijska ispitivanja, ne ukazuju na povećan rizik od malformacija uzrokovanih liječenjem. Međutim, na temelju svih dostupnih podataka ne može se donijeti konačan zaključak. Istraživanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Stoga se kvetiapin u trudnoći smije primjenjivati samo ako koristi liječenja opravdavaju moguće rizike.

Treće tromjesečje

Kod novorođenčadi izložene antipsihoticima (uključujući i kvetiapin) tijekom trećeg trimestra trudnoće postoji rizik od nuspojava uključujući ekstrapiramidne i/ili simptome ustezanja koji mogu varirati u težini i

trajanju nakon poroda. Prijavljeni su agitacija, hipertonija, hipotonija, tremor, somnolencija, respiratorni distres, ili poremećaj hranjenja. Stoga se novorođenčad mora pomno nadzirati.

Dojenje

Na temelju vrlo ograničenih podataka iz objavljenih izvješća o izlučivanju kvetiapina u majčino mlijeko, čini se da je izlučivanje kvetiapina nakon primjene terapijskih doza nedosljedno. Zbog nedostatka robusnih podataka, odluku o tome hoće li se prekinuti dojenje ili terapija Seroquelom treba donijeti uzimajući u obzir koristi dojenja za dijete i koristi liječenja za ženu.

Plodnost

Učinci kvetiapina na plodnost ljudi nisu ocijenjeni. U štakora su primijećeni učinci povezani s povećanim razinama prolaktina, ali oni nemaju izravnog značaja za ljude (vidjeti dio 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Obzirom na primarni učinak kvetiapina na središnji živčani sustav, kvetiapin može ometati aktivnosti koje zahtijevaju mentalnu pozornost. Stoga se bolesnicima ne savjetuje upravljanje vozilima ili rad sa strojevima, prije nego što se ustanovi individualna podložnost lijeku.

4.8 Nuspojave

Najčešće zabilježene nuspojave koje izaziva kvetiapin ($\geq 10\%$) su: somnolencija, omaglica, glavobolja, suha usta, simptomi ustezanja (prekida primjene lijeka), porast razine triglicerida u serumu, porast razine ukupnog kolesterola (pretežno LDL kolesterola), smanjenje razine HDL kolesterola, povećanje tjelesne težine, smanjenje razine hemoglobina i ekstrapiramidni simptomi.

Incidencija nuspojava, povezanih s liječenjem kvetiapienom, navedena je u sljedećoj tablici (Tablica 1) u obliku koji je preporučila radna skupina *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS III Working Group) godine 1995.

Tablica 1 Nuspojave povezane s liječenjem kvetiapienom

Učestalost nuspojava klasificirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	smanjena razina hemoglobina ²²	leukopenija ^{1, 28} , smanjen broj neutrofila, povećana razina eozinofila ²⁷	trombocitopenija, anemija, smanjen broj trombocita ¹³	agranulocitoza ²⁶		neutropenija ¹
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			preosjetljivost (uključujući alergijske kožne reakcije)		anafilaktička reakcija ⁵	

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>Endokrini poremećaji</i>		hiperprolaktinemija ¹⁵ , smanjenja razine ukupnog T ₄ ²⁴ , smanjenja razine slobodnog T ₄ ²⁴ , smanjenja razine ukupnog T ₃ ²⁴ , povećanja razine TSH ²⁴	Smanjenja razine slobodnog T ₃ ²⁴ , hipotireoza ²¹		neodgovarajuće izlučivanje antidiuretskog hormona	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	povećanja razine triglicerida u serumu ^{10, 30} povećanja razine ukupnog kolesterola (prvenstveno LDL kolesterola) ^{11, 30} smanjenja razine HDL kolesterola ^{17, 30} , povećanje tjelesne težine ^{8, 30}	pojačan apetit, povećanje razine glukoze u krvi do hiperglikemijskih razina ^{6, 30}	hiponatrijemija ¹⁹ , šećerna bolest ^{1, 5}	metabolički sindrom ²⁹	egzacerbacija postojeće šećerne bolesti	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		neuobičajeni snovi i noćne more, suicidalne misli i suicidalno ponašanje ²⁰		somnambulizam i srodne reakcije poput govora u snu i poremećaja prehrane povezanog sa spavanjem		
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	omaglica ^{4, 16} , somnolencija ^{2, 16} , glavobolja, ekstrapiramidni simptomi ^{1, 21}	dizartriya	napadaj ¹ , sindrom nemirnih nogu, tardivna diskinezija ^{1, 5} , sinkopa ^{4, 16}			
<i>Srčani poremećaji</i>		tahikardija ⁴ , palpitacije ²³	produljenje QT intervala ^{1, 12, 18} bradikardija ³²			
<i>Poremećaji oka</i>		zamagljen vid				
<i>Krvožilni poremećaji</i>		ortostatska hipotenzija ^{4, 16}		venska tromboembolija ¹		

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>		dispneja ²³	rinitis			
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	suha usta	konstipacija, dispepsija, povraćanje ²⁵	disfagija ⁷	pankreatitis ¹ , opstrukcija crijeva/ileus		
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		povećanja razine alanin aminotransferaze (ALT) u serumu ³ , povećanja razine gama-GT ³	povećanja razine aspartat aminotransferaze (AST) u serumu ³	žutica ⁵ , hepatitis		
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>					angioedem ⁵ , Stevens-Johnsonov sindrom ⁵	toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>					rabdomioliza	
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>			retencija mokraće			
<i>Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje</i>						sindrom ustezanja kod novorođenčadi ³¹
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>			seksualna disfunkcija	prijapizam, galaktoreja, oticanje dojki, menstrualni poremećaj		
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	simptomi ustezanja (prekida primjene lijeka) ^{1, 9}	blaga astenija, periferni edem, razdražljivost, pireksija		neuroleptički maligni sindrom ¹ , hipotermija		
<i>Pretrage</i>				povećanja razine kreatin fosfokinaze u krvi ¹⁴		

1. Vidjeti dio 4.4.

2. Do pojave somnolencije obično dolazi tijekom prva dva tjedna korištenja lijeka i ona općenito prolazi tijekom daljnje primjene kvetiapina.

3. Asimptomatske povećane vrijednosti (pomak sa normalnih na >3X ULN u bilo kojem trenutku) serumskih transaminaza (ALT, AST) ili gama-GT primijećene su u nekih bolesnika koji su uzimali kvetiapin. Ta su povišenja obično reverzibilna tijekom daljnje primjene kvetiapina.
4. Kao što je slučaj i s ostalim antipsihoticima koji blokiraju aktivnost alfa₁ adrenergičnih receptora, kvetiapin može često izazvati ortostatsku hipotenziju, povezanu s omaglicom, tahikardijom, te u nekih bolesnika, sa sinkopom, posebice tijekom razdoblja početne titracije doze lijeka (vidjeti dio 4.4).
5. Izračun učestalosti ovih nuspojava je temeljen samo na osnovu podataka iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.
6. Barem jednom izmjerena vrijednost glukoze u krvi natašte ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L), ili barem jednom izmjerena vrijednost glukoze u krvi nakon uzimanja obroka ≥ 200 mg /dL ($\geq 11,1$ mmol/L).
7. Povećanje stope disfagije uzrokovane kvetiapienom u odnosu na placebo je primijećeno samo u kliničkim ispitivanjima u liječenju bipolarnе depresije.
8. Temeljeno na > 7% povećanju tjelesne težine u odnosu na početnu vrijednost. Pojavljuje se naročito u prvim tjednima liječenja u odraslih.
9. U akutnim placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su procjenjivala simptome koji nastaju nakon prekidanja monoterapije kvetiapienom, najčešće su opaženi sljedeći simptomi ustezanja: nesanica, mučnina, glavobolja, proljev, povraćanje, omaglica i razdražljivost. Incidencija ovih reakcija je značajno smanjena tjedan dana nakon prestanka uzimanja lijeka.
10. Barem jednom izmjerena vrijednost triglicerida ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (bolesnici ≥ 18 godina starosti) ili ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (bolesnici < 18 godina starosti).
11. Barem jednom izmjerena vrijednost kolesterola ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (bolesnici ≥ 18 godina starosti) ili ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (bolesnici < 18 godina starosti). Povećanje LDL kolesterola od ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L) bilo je vrlo često zabilježeno. Srednja vrijednost promjene među bolesnicima koji su imali ovo povećanje je bila 41,7 mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).
12. Vidjeti tekst niže.
13. Barem jednom izmjerena vrijednost trombocita $\leq 100 \times 10^9/L$
14. Temeljeno na prijavljenim štetnim događajima porasta kreatin fosfokinaze u krvi u kliničkim ispitivanjima, a koji nisu povezani s neuroleptičkim malignim sindromom.
15. Razina prolaktina (bolesnici > 18 godina u bilo kojem trenutku): > 20 μ g/L (> 869,56 pmol/L) muškarci; > 30 μ g/L (> 1304,34 pmol/L) žene.
16. Može uzrokovati padove.
17. HDL kolesterol u bilo kojem trenutku: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) muškarci; < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) žene.
18. Incidencija bolesnika koji imaju QT pomak od < 450 milisekundi do ≥ 450 milisekundi s povećanjem od ≥ 30 milisekundi. U placebo kontroliranim ispitivanjima s kvetiapienom srednja vrijednost promjene i incidencija bolesnika koji imaju klinički značajan pomak je sličan između kvetiapina i placeba.
19. Barem jednom izmjeren pomak sa >132 mmol/L na ≤ 132 mmol/L.
20. Slučajevi suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja su prijavljeni za vrijeme terapije kvetiapienom ili ubrzo nakon prestanka liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).
21. Vidjeti dio 5.1
22. Sniženje razine hemoglobina na ≤ 13 g/dL (8.07 mmol/L) za muškarce, te na ≤ 12 g/dL (7.45 mmol/L) za žene, barem jednom, se pojavilo u 11 % bolesnika koji su uzimali kvetiapin u svim studijama uključujući i produžetke otvorenog tipa. Kod ovih bolesnika, srednja vrijednost maksimalnog smanjenja hemoglobina u bilo kojem trenutku je bila -1.50 g/dL.
23. Slučajevi su se često pojavljivali uz postojeću tahikardiju, omaglicu, ortostatsku hipotenziju, i/ili podležeću srčanu/respiratornu bolest.
24. Temeljeno na pomaku sa normalnih početnih vrijednosti na potencijalno klinički važne vrijednosti u bilo kojem trenutku tijekom primjene lijeka u svim ispitivanjima. Pomaci u ukupnom T₄, slobodnom T₄, ukupnom T₃ i slobodnom T₃ su definirani kao <0,8 x LLN (pmol/L), i pomak u TSH je >5 mIU/L u bilo kojem trenutku.
25. Temeljeno na povećanoj stopi povraćanja kod starijih bolesnika (≥ 65 godina).
26. Na temelju pomaka u neutrofilima sa $\geq 1,5 \times 10^9/L$ na početku liječenja na <0,5 x 10⁹/L u bilo kojem trenutku za vrijeme liječenja i na temelju bolesnika s teškom neutropenijom (<0.5 x 10⁹/L) i infekcijom tijekom svih kliničkih ispitivanja kvetiapina (vidjeti dio 4.4).
27. Temeljeno na pomaku sa normalnih početnih vrijednosti na potencijalno klinički važne vrijednosti u bilo kojem trenutku tijekom primjene lijeka u svim ispitivanjima. Pomaci u eozinofilima su definirani kao >1 x 10⁹ stanica/L u bilo kojem trenutku.
28. Temeljeno na pomaku sa normalnih početnih vrijednosti na potencijalno klinički važne vrijednosti u bilo kojem trenutku tijekom primjene lijeka u svim ispitivanjima. Pomaci u leukocitima su definirani kao $\leq 3 \times 10^9$ stanica/L u bilo kojem trenutku.
29. Temeljeno na prijavama štetnog događaja metaboličkog sindroma iz svih kliničkih ispitivanja s kvetiapienom.

30. Kod nekih bolesnika, u kliničkim studijama primijećena su pogoršanja više od jednog metaboličkog faktora - težine, glukoze u krvi i lipida (vidjeti dio 4.4).
31. Vidjeti dio 4.6.
32. Može se javiti na početku ili ubrzo nakon početka liječenja i biti praćena hipotenzijom i/ili sinkopom. Učestalost se temelji na prijavama bradikardije i povezanih događaja u svim kliničkim ispitivanjima s kvetiapienom.

Pri primjeni neuroleptika zabilježeni su slučajevi produljenja QT-intervalu, ventrikularnih aritmija, iznenadne neobjašnjive smrti, srčanog zastoja i aritmije poznate pod nazivom "*torsades de pointes*". Navedeni učinci se smatraju svojstvenima svim lijekovima ove farmakološke skupine (učinak klase).

Pedijatrijska populacija

Prethodno opisane nuspojave koje su bile zabilježene u odraslih potrebno je uzeti u obzir i kod djece i adolescenata. U sljedećoj tablici su prikazane nuspojave koje su se u djece i adolescenata (10-17 godina) javljale s većom učestalošću nego u odraslih i nuspojave koje nisu zabilježene u odraslih.

Tablica 2 Nuspojave u djece i adolescenata povezane s liječenjem kvetiapienom koje se javljaju s većom učestalošću nego u odraslih ili koje nisu zabilježene u odrasloj populaciji

Učestalost nuspojava klasificirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Organski sustav	Vrlo često	Često
Endokrini poremećaji	povećanja razine prolaktina ¹	
Poremećaji metabolizma i prehrane	pojačan apetit	
Poremećaji živčanog sustava	ekstrapiramidni simptomi ^{3, 4}	sinkopa
Krvožilni poremećaji	povišenja krvnog tlaka ²	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		rinitis
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		razdražljivost ³

1. Razina prolaktina (bolesnici < 18 godina) u bilo kojem trenutku: > 20 µg/L (> 869,56 pmol/L) muškarci; > 26 µg/L (> 1130,428 pmol/L) žene. Manje od 1% bolesnika je imalo povećanje razine prolaktina > 100 µg/L.
2. Temeljeno na pomacima iznad klinički značajnog praga (preuzeto iz "*National Institutes of Health criteria*") ili povećanju od > 20 mmHg za sistolički ili > 10 mmHg za dijastolički krvni tlak u bilo koje vrijeme u dva akutna (3-6 tjedana) placebo kontrolirana klinička ispitivanja u djece i adolescenata.
3. Napomena: Učestalost je u skladu s onom primijećenom u odraslih, ali u djece i adolescenata nuspojave mogu biti povezane s drugačijim kliničkim implikacijama u usporedbi s odraslima.
4. Vidjeti dio 5.1.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Općenito, prijavljeni znaci i simptomi su bili rezultat prenatraglašenih poznatih farmakoloških učinaka djelatne tvari, tj. omamljenost i sedacija, tahikardija i hipotenzija.

Predoziranje može dovesti do produljenja QT-intervalu, napadaja, stanja status epilepticus, rabdomiolize, respiratorne depresije, retencije urina, konfuzije, delirija, i/ili agitacije, kome i smrti. Bolesnici s postojećom teškom kardiovaskularnom bolesti mogu biti pod povećanim rizikom od učinaka predoziranja (vidjeti dio 4.4, Ortostatska hipotenzija).

Zbrinjavanje predoziranja

Nema specifičnog antidota za kvetiapin. U slučajevima teških znakova potrebno je uzeti u obzir mogućnost unosa više različitih lijekova te se preporučuju mjere intenzivne skrbi, uključivši uspostavu i održavanje prohodnosti dišnih putova, osiguranje primjerene oksigenacije i ventilacije te praćenje i potporne mjere kardiovaskularnom sustavu.

Na temelju objavljene literature, bolesnici s delirijem i agitacijom, koji imaju jasan antikolinergički sindrom, mogu biti liječeni fizostigminom, 1-2 mg (pod kontinuiranim praćenje EKG-a). To se ne preporučuje kao standardno liječenje, zbog potencijalnog negativnog učinka fizostigmina na srčanu provodljivost. Fizostigmin se može primijeniti ukoliko nema EKG aberacija. Fizostigmin se ne smije primjenjivati u slučaju disritmija, bilo kojeg stupnja srčanog bloka ili proširenja QRS intervala.

Premda prevencija apsorpcije u slučaju predoziranja nije ispitivana, ispiranje želuca u slučaju jakih trovanja može biti indicirano, te ga po mogućnosti valja obaviti unutar prvog sata od ingestije. Potrebno je razmotriti i primjenu aktivnog ugljena.

U slučaju predoziranja kvetiapiinom, refraktornu hipotenziju potrebno je liječiti prikladnim mjerama, kao što su davanje tekućine intravenski i/ili simpatomimetika. Adrenalin i dopamin moraju se izbjegavati, budući da beta stimulacija može pogoršati hipotenziju u uvjetima alfa blokade uzrokovane kvetiapiinom.

Bolesnika se mora pažljivo i stalno nadzirati do njegova oporavka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antipsihotici

ATK oznaka: N05A H04

Mehanizam djelovanja

Kvetiapin je atipični antipsihotik. Kvetiapin i aktivni metabolit u ljudskoj plazmi, norkvetiapin, djeluju na široki raspon neurotransmiterskih receptora. Kvetiapin i norkvetiapin pokazuju afinitet za moždane serotoninске (5HT₂) receptore i dopaminske D₁ i D₂ receptore. Upravo ta kombinacija antagonizma između receptora, s većom selektivnosti prema 5HT₂ naspram D₂ receptora, vjeruje se, pridonosi kliničkim antipsihotičnim svojstvima i slabijim ekstrapiramidnim nuspojavama (EPS) Seroquela u usporedbi s tipičnim antipsihoticima. Kvetiapin i norkvetiapin nemaju značajnijeg afiniteta za receptore benzodiazepina, ali pokazuju visok afinitet za histaminergičke i adrenergičke α₁-receptore, umjeren afinitet za adrenergičke α₂-receptore te umjeren do visok afinitet za nekoliko muskarinskih receptora. Moguće je da inhibicija noradrenalinškog prijenosnika i djelomičan agonistički učinak norkvetiapina na mjesta 5HT_{1A} receptora pridonosi terapijskoj djelotvornosti Seroquela kao antidepresiva.

Farmakodinamički učinci:

Kvetiapin je aktivan u testovima za antipsihotičku aktivnost, npr. u uvjetovanom izbjegavanju. Također blokira aktivnost dopaminskih agonista, što se određuje elektrofiziološki ili promjenama u ponašanju, te povisuje koncentraciju dopaminskih metabolita - neurokemijskih pokazatelja blokade D₂ receptora.

U nekliničkim ispitivanjima prediktivnim za ekstrapiramidne simptome (EPS), kvetiapin za razliku od tipičnih antipsihotika ima atipični profil. Kvetiapin ne dovodi do preosjetljivosti dopaminskih D₂ receptora nakon kronične primjene. Kvetiapin izaziva samo blagu katalepsiju u dozama koje učinkovito blokiraju dopaminske D₂ receptore. Nakon kronične primjene, izazivanjem blokade depolarizacije mezolimbickih, ali ne i nigrostrijatalnih neurona koji sadrže dopamin, kvetiapin pokazuje selektivnost prema limbickom sustavu. Nakon akutne i kronične primjene, pokazalo se kako je odgovornost kvetiapina minimalna u nastanku distonije kod kapucin majmuna koji su bili haloperidol-senzibilizirani ili onih koji prethodno nisu bili izloženi lijeku (vidjeti dio 4.8).

Klinička djelotvornost:

Shizofrenija

U tri placebom kontrolirana klinička ispitivanja, u bolesnika sa shizofrenijom koji su primali različite doze kvetiapina, nije postojala razlika u incidenciji EPS-a ili potrebi za istodobnom primjenom antikolinergika među skupinama u kojima su bolesnici primali Seroquel ili placebo. U placebom kontroliranom ispitivanju s fiksnim dozama kvetiapina (u rasponu od 75 do 750 mg dnevno), nije se pokazalo povećanje EPS-a kao niti potreba za istodobnom primjenom antikolinergika. Dugotrajna djelotvornost Seroquel tablete s trenutnim oslobađanjem u prevenciji relapsa shizofrenije nije bila potvrđena u slijepim kliničkim ispitivanjima. U otvorenim ispitivanjima, u bolesnika sa shizofrenijom koji su prvobitno reagirali na liječenje, kvetiapin je bio učinkovit u održavanju kliničkog poboljšanja tijekom kontinuiranog liječenja, što sugerira dugotrajnu djelotvornost.

Bipolarni poremećaj

U četiri placebom kontrolirana klinička ispitivanja čiji je cilj bio procjena različitih doza Seroquela sve do doze od 800 mg dnevno u liječenju umjerenih do teških maničnih epizoda (u monoterapiji s dvije doze, kao i u kombinaciji s litijem ili divalproeksom), nisu uočene razlike u incidenciji EPS-a ili potrebi za istodobnom primjenom antikolinergika u skupinama koje su primale Seroquel u odnosu na one koje su primale placebo.

U liječenju umjerenih do teških maničnih epizoda u dva monoterapijska ispitivanja, Seroquel je pokazao superiornu djelotvornost nad placebom u smanjenju maničnih simptoma u trećem i dvanaestom tjednu. Ne postoje podaci iz dugoročnih ispitivanja koji dokazuju učinkovitost Seroquela u sprječavanju naknadnih maničnih ili depresivnih epizoda. Podaci o djelovanju Seroquela u kombinaciji s divalproeksom ili litijem u akutnom liječenju umjerenih do teških maničnih epizoda u trećem i šestom tjednu su ograničeni, premda je kombinirano liječenje bilo dobro podnošljivo. Podaci pokazuju aditivni učinak u trećem tjednu. Drugo ispitivanje nije pokazalo aditivni učinak u šestom tjednu.

Medijan doze Seroquela primijenjene u zadnjem tjednu u bolesnika koji su odgovorili na liječenje iznosio je otprilike 600 mg dnevno i otprilike 85% bolesnika koji su odgovorili na liječenje primali su doze u rasponu od 400 do 800 mg dnevno.

U četiri klinička ispitivanja, u trajanju od 8 tjedana, u bolesnika s umjerenim do teškim depresivnim epizodama u bipolarnom poremećaju tipa I ili bipolarnom poremećaju tipa II, Seroquel tablete s trenutnim oslobađanjem od 300 mg i 600 mg su se pokazale značajno superiornije od placeba u relevantnim mjerama ishoda: srednjem poboljšanju na MADRS (*Montgomery Åsberg Depression Rating Scale*) ljestvici i odgovoru definiranom kao najmanje 50% poboljšanja u ukupnom MADRS zbroju bodova u odnosu na početni rezultat. Nije bilo razlike u veličini učinka između bolesnika koji su dobivali 300 mg Seroquela s trenutnim oslobađanjem u usporedbi s onima kojima su davane doze od 600 mg.

U nastavku dvaju od navedenih ispitivanja, pokazano je da je, kod bolesnika koji su imali klinički odgovor na Seroquel 300 ili 600 mg tablete s trenutnim oslobađanjem, dugotrajno liječenje u usporedbi s placebom djelotvorno u liječenju simptoma depresije, ali ne i simptoma manije.

Provedena su dva ispitivanja u kojima se procjenjivao Seroquel u kombinaciji sa stabilizatorima raspoloženja u svrhu sprječavanja ponovne pojave bolesti, u bolesnika s maničnim, depresivnim ili mješovitim epizodama. Kombinacija sa Seroquelom se pokazala superiornijom u odnosu na monoterapiju stabilizatorima raspoloženja u povećanju vremena do ponovnih pojava bilo koje epizode (manične, mješovite ili depresivne). Seroquel je davan kao kombinirano liječenje s litijem ili valproatom dvaput dnevno u ukupnoj dozi od 400 mg do 800 mg na dan.

U šestotjednom randomiziranom ispitivanju u kojem se uspoređivala primjena litija i lijeka Seroquel XR naspram placeba i lijeka Seroquel XR u odraslih bolesnika s akutnom manijom, razlika u srednjoj vrijednosti poboljšanja rezultata na YMRS (Young Mania Rating Scale) ljestvici između skupine kojoj je dodavan litij i skupine kojoj je dodavan placebo iznosila je 2,8 bodova, a razlika u postotku bolesnika koji su odgovorili na liječenje (što je definirano kao poboljšanje za 50% od početnog rezultata na YMRS ljestvici) iznosila je 11% (79% u skupini kojoj je dodavan litij naspram 68% u skupini kojoj je dodavan placebo).

U jednom dugoročnom ispitivanju (do dvije godine liječenja), u kojoj je evaluirano sprječavanje ponovne pojave u bolesnika s maničnim, depresivnim ili mješovitim epizodama, kvetiapin je bio superiorniji u odnosu na placebo u povećanju vremena do ponovne pojave bilo koje epizode poremećaja raspoloženja (manične, mješovite ili depresivne) kod bolesnika s bipolarnim poremećajem tipa I. Broj bolesnika s epizodom poremećaja raspoloženja iznosio je 91 (22,5%) u kvetiapin skupini, 208 (51,5%) u placebo skupini i 95 (26,1%) u skupini koja je liječena litijem. Kada se u bolesnika kod kojih je došlo do odgovora na kvetiapin uspoređivao nastavak liječenja kvetiapienom s prelaskom na liječenje litijem, rezultati su pokazali da prelazak na liječenje litijem čini se nije povezan s produženjem vremena do ponovne pojave epizode poremećaja raspoloženja.

Klinička ispitivanja su pokazala da je Seroquel učinkovit u liječenju shizofrenije i manije kada se uzima dva puta dnevno, iako je farmakokinetičko poluvrijeme kvetiapina oko 7 sati. Ovo potvrđuju rezultati ispitivanja u kojima je korištena pozitronska emisijska tomografija (PET), koji su pokazali da kvetiapin ostaje vezan za 5HT₂- i D₂-receptore do 12 sati. Sigurnost i djelotvornost doza većih od 800 mg dnevno nisu ispitani.

Klinička sigurnost

U kratkoročnim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima shizofrenije i bipolarne manije skupna incidencija ekstrapiramidnih simptoma bila je slična placebo (shizofrenija: 7,8% za kvetiapin i 8,0% za placebo; bipolarna manija: 11,2% za kvetiapin i 11,4% za placebo). Veće stope ekstrapiramidnih simptoma uočene su u bolesnika liječenih kvetiapienom u usporedbi s onima liječenima placebo u kratkoročnim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u velikom depresivnom poremećaju i bipolarnoj depresiji. U kratkoročnim, placebom kontroliranim ispitivanjima bipolarne depresije skupna incidencija ekstrapiramidnih simptoma bila je 8,9% za kvetiapin u odnosu na 3,8% za placebo. U kratkoročnim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima monoterapije u velikom depresivnom poremećaju skupna incidencija ekstrapiramidnih simptoma je bila 5,4% za Seroquel XR i 3,2% za placebo. U kratkoročnim, placebom kontroliranim monoterapijskim kliničkim ispitivanjima kod starijih bolesnika sa velikim depresivnim poremećajem, skupna incidencija ekstrapiramidnih simptoma je bila 9,0% za Seroquel XR i 2,3% za placebo. I u bipolarnoj depresiji i velikom depresivnom poremećaju incidencija pojedinih štetnih događaja (npr. akatizija, ekstrapiramidni poremećaj, tremor, diskinezija, distonija, nemir, nevoljne mišićne kontrakcije, psihomotorna hiperaktivnost i mišićna rigidnost) nisu prelazile 4% niti u jednoj terapijskoj skupini.

U kratkoročnim, placebom kontroliranim ispitivanjima (u rasponu od 3 do 8 tjedana) sa fiksnim dozama (50 mg/dan do 800 mg/dan), srednja vrijednost povećanja težine bolesnika liječenih kvetiapienom je

varirala od 0,8 kg za dnevnu dozu od 50 mg do 1,4 kg za dnevnu dozu od 600 mg (s nižim prirastom za dnevnu dozu od 800 mg), u usporedbi s 0,2 kg u bolesnika koji su primali placebo. Postotak bolesnika liječenih kvetiapiinom koji su dobili $\geq 7\%$ tjelesne težine varira od 5,3% za dnevnu dozu od 50 mg do 15,5% za dnevnu dozu od 400 mg (s nižim prirastom za dnevne doze od 600 i 800 mg), u usporedbi s 3,7% za bolesnike koji su primali placebo.

Šestotjedno randomizirano ispitivanje u kojem se uspoređivala primjena litija i lijeka Seroquel XR naspram placeba i lijeka Seroquel XR u odraslih bolesnika s akutnom manijom, ukazalo je na to da kombinacija lijeka Seroquel XR i litija uzrokuje više štetnih događaja (63% naspram 48% kod primjene lijeka Seroquel XR u kombinaciji s placebom). Rezultati sigurnosti primjene pokazali su veću incidenciju ekstrapiramidnih simptoma, koji su prijavljeni u 16,8% bolesnika u skupini kojoj je dodavan litij i u 6,6% bolesnika u skupini kojoj je dodavan placebo, od kojih je većina obuhvaćala tremor, prijavljen u 15,6% bolesnika u skupini kojoj je dodavan litij i u 4,9% bolesnika u skupini kojoj je dodavan placebo. Incidencija somnolencije bila je veća u skupini koja je primala Seroquel XR s litijem (12,7%) nego u skupini koja je primala Seroquel XR s placebom (5,5%). Osim toga, veći postotak bolesnika u skupini kojoj je dodavan litij (8,0%) imao je povećanje tjelesne težine ($\geq 7\%$) na kraju liječenja u usporedbi s bolesnicima u skupini kojoj je dodavan placebo (4,7%).

Dugoročnija ispitivanja za prevenciju relapsa imala su i razdoblje otvorenog tipa (u rasponu od 4 do 36 tjedana) tijekom kojeg su bolesnici liječeni kvetiapiinom, nakon čega je slijedilo razdoblje randomiziranog povlačenja u kojem su ispitanici randomizirani u skupine s kvetiapiinom ili placebom. Za bolesnike koji su randomizirani u skupinu s kvetiapiinom srednji dobitak na težini tijekom razdoblja ispitivanja otvorenog tipa bio je 2,56 kg, a do 48. tjedna randomizacijskog razdoblja srednji dobitak na težini bio je 3,22 kg u usporedbi s početnim vrijednostima otvorenog razdoblja ispitivanja. Za bolesnike koji su randomizirani u skupinu s placebom srednji dobitak na težini tijekom otvorenog razdoblja ispitivanja bio je 2,39 kg, a do 48. tjedna randomizacijskog razdoblja srednji dobitak na težini bio je 0,89 kg u usporedbi s početnim vrijednostima otvorenog razdoblja ispitivanja.

U placebom kontroliranim ispitivanjima starijih bolesnika s psihozom koja je povezana s demencijom, incidencija cerebrovaskularnih štetnih događaja na 100 bolesnik-godina nije bila viša u bolesnika liječenih kvetiapiinom u odnosu na bolesnike koji su dobivali placebo.

U svim kratkoročnim, placebo-kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima je Seroquel primjenjivan kao monoterapija, incidencija najmanje jedne pojave pomaka do broja neutrofila nižeg od $1,5 \times 10^9/L$, kod bolesnika koji su prije početka liječenja imali broj neutrofila $\geq 1,5 \times 10^9/L$, je bila 1,9% u skupini bolesnika koji su liječeni kvetiapiinom u usporedbi s 1,5% kod bolesnika liječenih placebom. Incidencija pomaka na $>0,5$ - $<1,0 \times 10^9/L$ je bila jednaka (0,2%) kod bolesnika liječenih kvetiapiinom kao i kod bolesnika liječenih placebom. U svim kliničkim ispitivanjima (placebom kontroliranim, otvorenim ispitivanjima, ispitivanjima s aktivnim lijekom komparatorom) kod bolesnika koji su prije početka liječenja imali broj neutrofila $\geq 1,5 \times 10^9/L$, incidencija najmanje jedne pojave pomaka do broja neutrofila nižeg od $<1,5 \times 10^9/L$ je bila 2,9% i na $<0,5 \times 10^9/L$ je bila 0,21% kod bolesnika liječenih kvetiapiinom.

Liječenje kvetiapiinom je povezano s o dozi ovisnim smanjenjem razine hormona štitnjače. Incidencije pomaka u TSH su bile 3,2% za kvetiapiin te 2,7% za placebo. Incidencija recipročnih, potencijalno klinički značajnih pomaka za T3 ili T4 i TSH u ovim ispitivanjima je bila rijetka, i zapažene promjene u razinama hormona štitnjače nisu bile povezane s klinički simptomatskim hipotireoidizmom. Smanjenje ukupnog i slobodnog T4 je bilo maksimalno unutar prvih šest tjedana liječenja kvetiapiinom, bez daljnjeg smanjenja tijekom dugoročnog liječenja. U oko 2/3 slučajeva, prestanak liječenja kvetiapiinom je bio povezan sa obratom učinka na ukupni i slobodni T4, bez obzira na duljinu liječenja.

Katarakta / zamućenje leće

U kliničkom ispitivanju u kojem je procjenjivan kataraktogeni potencijal Seroquela (200-800 mg/dan) u odnosu na risperidon (2-8 mg) kod bolesnika sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem, postotak bolesnika sa povećanim stupnjem zamućenja leće nije bio viši sa Seroquelom (4%) u usporedbi sa risperidonom (10%) kod bolesnika s barem 21 mjesecom izloženosti.

Pedijatrijska populacija

Klinička djelotvornost

U 3-tjednom placebo kontroliranom ispitivanju ispitivana je djelotvornost i sigurnost primjene Seroquela u liječenju manije (n=284 bolesnika iz SAD-a, 10-17 godina). Otprilike 45% populacije bolesnika je imalo dodatno dijagnosticiran ADHD. Dodatno je provedeno 6-tjedno placebo kontrolirano ispitivanje u liječenju shizofrenije (n=222 bolesnika, 13-17 godina). U oba ispitivanja, isključeni su bolesnici s poznatim nedostatkom odgovora na Seroquel. Liječenje Seroquelom započeto je dozom od 50 mg dnevno, drugi dan doza je povišena na 100 mg dnevno te je dalje titrirana povećanjem od 100 mg na dan, primijenjeno dva ili tri puta dnevno do ciljane doze (manija 400-600 mg dnevno; shizofrenija 400-800 mg dnevno).

U ispitivanju manije, razlika u srednjoj vrijednosti promjene (određeno metodom najmanjih kvadrata – engl. LS – *least squares*) u odnosu na početnu vrijednost ukupnog rezultata bodovanja YMRS (Young Mania Rating Scale) ljestvice (djelatna tvar minus placebo) bila je -5,21 za Seroquel 400 mg dnevno i -6,56 za Seroquel 600 mg dnevno. Stopa odgovora (YMRS poboljšanje $\geq 50\%$) bila je 64% za Seroquel 400 mg dnevno, 58% za 600 mg dnevno i 37% za placebo.

U ispitivanju shizofrenije, razlika u LS srednjoj vrijednosti promjene u odnosu na početnu vrijednost ukupnog rezultata bodovanja PANSS ljestvice (djelatna tvar minus placebo) bila je -8,16 za Seroquel 400 mg dnevno i -9,29 za Seroquel 800 mg dnevno. Niti niža doza (400 mg dnevno), niti viša doza (800 mg dnevno) kvetiapina nisu bile superiornije placebo uzimajući u obzir postotak bolesnika kod kojih je došlo do odgovora na liječenje, definiran kao $\geq 30\%$ -tno smanjenje od početne vrijednosti ukupnog rezultata na PANSS ljestvici. I kod bolesnika s manijom i sa shizofrenijom više doze rezultirale su brožčano nižom stopom odgovora.

U trećem kratkoročnom, placebo kontroliranom ispitivanju monoterapije lijekom Seroquel XR u djece i adolescenata (u dobi od 10-17 godina) s bipolarnom depresijom, nije dokazana djelotvornost.

Nisu dostupni podaci o održanju učinka ili sprječavanju ponovnih pojava epizoda u ovoj dobnoj skupini.

Klinička sigurnost

U prethodno opisanim kratkoročnim pedijatrijskim ispitivanjima kvetiapina, stope ekstrapiramidnih simptoma u aktivno liječenim skupinama u odnosu na skupine koje su primale placebo bile su sljedeće: 12,9% naspram 5,3% u ispitivanju u shizofreniji, 3,6% naspram 1,1% u ispitivanju u bipolarnoj maniji te 1,1% naspram 0% u ispitivanju u bipolarnoj depresiji. Stope porasta tjelesne težine za $\geq 7\%$ od početne vrijednosti tjelesne težine u aktivno liječenim skupinama u odnosu na skupine koje su primale placebo bile su sljedeće: 17% naspram 2,5% u ispitivanjima u shizofreniji i bipolarnoj maniji te 12,5% naspram 6% u ispitivanju u bipolarnoj depresiji. Stope događaja povezanih sa samoubojstvom u aktivno liječenim skupinama u odnosu na skupine koje su primale placebo bile su sljedeće: 1,4% naspram 1,3% u ispitivanju u shizofreniji, 1,0% naspram 0% u ispitivanju u bipolarnoj maniji te 1,1% naspram 0% u ispitivanju u bipolarnoj depresiji. Tijekom produljene faze praćenja nakon liječenja u ispitivanju u bipolarnoj depresiji, zabilježena su dva dodatna događaja povezana sa samoubojstvom u dva bolesnika, od kojih se jedan u vrijeme događaja liječio kvetiapienom.

Dugoročna sigurnost

U otvorenom produžetku akutnih ispitivanja (n=380 bolesnika) u trajanju od 26 tjedana, s fleksibilnim doziranjem Seroquela u rasponu od 400 do 800 mg dnevno, dobiveni su dodatni sigurnosni podaci. Povišenje krvnog tlaka prijavljeno je u djece i adolescenata, a povećan apetit, ekstrapiramidni simptomi i povećanje serumskog prolaktina prijavljeni su s većom učestalošću u djece i adolescenata nego u odraslih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Što se tiče porasta tjelesne težine, kada se dugoročno korigira za normalan rast, kao mjera klinički značajne promjene koristilo se povećanje od najmanje 0,5 standardne

devijacije od početne vrijednosti indeksa tjelesne mase (BMI); taj je kriterij zadovoljilo 18,3% bolesnika liječenih kvetiapienom najmanje 26 tjedana.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Kvetiapin se nakon peroralne primjene dobro apsorbira i opsežno metabolizira. Uzimanje s hranom ne utječe znatnije na bioraspoloživost kvetiapina. Vršne molarne koncentracije aktivnog metabolita norkvetiapina u stanju dinamičke ravnoteže iznose 35% od onih opaženih za kvetiapin. Farmakokinetika kvetiapina i norkvetiapina je linearna unutar odobrenog raspona doza.

Distribucija

Oko 83% kvetiapina vezano je za proteine plazme.

Biotransformacija

Kvetiapin se opsežno metabolizira u jetri pa nakon uzimanja radioobilježenog kvetiapina, ishodišni spoj čini manje od 5% lijeka u nepromijenjenom obliku u urinu i fecesu.

In vitro ispitivanja ustanovila su da je CYP3A4 osnovni enzim odgovoran za metabolizam kvetiapina posredovan citokromom P450. Norkvetiapin se uglavnom stvara i eliminira putem CYP3A4.

Približno 73% radioaktivnosti se izlučuje u urinu i 21% u fecesu.

Kvetiapin i nekoliko njegovih metabolita (uključujući norkvetiapin) pokazali su se kao slabi inhibitori humanog citokroma P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 *in vitro*. Inhibicija CYP-a *in vitro* zabilježena je samo kod koncentracija oko 5 do 50 puta većih od onih zabilježenih u rasponu doza od 300 do 800 mg dnevno u ljudi. Na osnovu ovih *in vitro* rezultata, nije vjerojatno da će istodobna primjena kvetiapina s drugim lijekovima izazvati klinički značajnu inhibiciju citokrom P450 posredovanog metabolizma tog drugog lijeka. Iz ispitivanja na životinjama, pokazalo se da kvetiapin može inducirati enzime citokroma P450. U posebnom ispitivanju interakcija, u psihotičnih bolesnika, nije dokazana povećana aktivnost citokroma P450 nakon primjene kvetiapina.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije kvetiapina i norkvetiapina su približno 7 odnosno 12 sati.

Prosječni molarni udio slobodnog kvetiapina i aktivnog metabolita iz ljudske plazme, norkvetiapina, izlučenog u urinu je manji od 5%.

Posebne skupine bolesnika

Spol

Kinetika kvetiapina se ne razlikuje kod muškaraca i žena.

Stariji bolesnici

Srednja vrijednost klirensa kvetiapina u starijih je osoba oko 30 do 50% manja negoli u odraslih osoba u dobi 18 do 65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Srednja vrijednost plazmatskog klirensa kvetiapina smanjuje se za oko 25% u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min/1,73 m²), no individualne vrijednosti klirensa nalaze se unutar raspona normalnih vrijednosti.

Oštećenje funkcije jetre

Srednja vrijednost klirensa kvetiapina u plazmi smanjuje se otprilike 25% u osoba s poznatim oštećenjem funkcije jetre (stabilna ciroza jetre uzrokovana alkoholom).

Kako se kvetiapin opsežno metabolizira u jetri, u populaciji s oštećenjem funkcije jetre očekuje se povećanje kvetiapina u plazmi. U tih bolesnika može biti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci dobiveni su na uzorku od devetero djece u dobi od 10-12 godina i 12 adolescenata, koji su bili u stanju dinamičke ravnoteže s 400 mg kvetiapina dva puta dnevno. U stanju dinamičke ravnoteže, razina normaliziranog ishodišnog spoja u plazmi, kvetiapina, u djece i adolescenata (10-17 godina) uglavnom je bila slična onoj u odraslih, iako je C_{max} u djece bio na gornjoj granici raspona zabilježenog u odraslih. AUC i C_{max} za aktivni metabolit, norkvetiapin, bili su viši, približno 62% i 49% u djece (10-12 godina) te 28% i 14% u adolescenata (13-17 godina) u usporedbi s odraslima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U seriji in vitro i in vivo ispitivanja, genotoksičnost nije bila dokazana. Na laboratorijskim životinjama, pri klinički značajnim razinama izlaganja lijeku, iako još nisu potvrđene u dugoročnom kliničkom ispitivanju, zabilježene su sljedeće devijacije: kod štakora taloženje pigmenta unutar štitnjače; kod makaki majmuna hipertrofija folikularnih stanica štitnjače, sniženje koncentracije T_3 hormona u plazmi, pad koncentracije hemoglobina i pad broja crvenih i bijelih krvnih zrnaca; a kod pasa zamućenje leće i katarakta. (Za kataraktu/zamućenje leće vidjeti dio 5.1)

U ispitivanju embriofetalne toksičnosti kod kunića fetalna incidencija karpalne/tarzalne fleksure je bila povećana. Ovaj učinak se pojavljivao u prisutnosti očiglednih učinaka na majku kao što je smanjen porast tjelesne težine. Ovi učinci su bili vidljivi pri razinama izloženosti majke koje su bile slične ili neznatno veće od izloženosti kod ljudi pri maksimalnoj terapijskoj dozi. Važnost ovog nalaza za ljude nije poznata.

U ispitivanju plodnosti kod štakora, uočeni su marginalno smanjenje muške plodnosti i lažna trudnoća, produljeno razdoblje diestrusa, produljeni prekoitalni interval i smanjena stopa trudnoća. Ovi učinci su povezani s povišenim razinama prolaktina i nisu direktno važni za ljude zbog razlika među vrstama u hormonalnoj kontroli reprodukcije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra

povidon
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat, vrste A
laktoza hidrat
magnezijev stearat

Ovojnica

hipromeloza 2910
makrogol 400
titanijev dioksid (E 171)
željezov oksid, žuti (E 172) (tablete od 25 mg, 100 mg i 150 mg)
željezov oksid, crveni (E 172) (tablete od 25 mg)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/aluminij blisteri.

Veličine pakiranja:

Blisteri:

<i>Jačina tablete</i>	<i>Sadržaj pakiranja</i>	<i>Blisteri</i>
25 mg tablete	6 tableta	1 blister sa 6 tableta
	20 tableta	2 blistera s 10 tableta
	30 tableta	3 blistera s 10 tableta
	50 tableta	10 blistera s 5 tableta
	50 tableta	5 blistera s 10 tableta
	60 tableta	6 blistera s 10 tableta
		12 blistera s 5 tableta
100 mg, 150 mg, 200 mg i 300 mg tablete	100 tableta	10 blistera s 10 tableta
	10 tableta	1 blister s 10 tableta
	20 tableta	2 blistera s 10 tableta
	30 tableta	3 blistera s 10 tableta
	50 tableta	10 blistera s 5 tableta
	50 tableta	5 blistera s 10 tableta
	60 tableta	6 blistera s 10 tableta
	90 tableta	9 blistera s 10 tableta
	100 tableta	10 blistera s 10 tableta
	120 tableta	12 blistera s 10 tableta (samo za tablete od 150 mg i 300 mg)
	180 tableta	18 blistera s 10 tableta (samo za tablete od 150 mg i 300 mg)
	240 tableta	24 blistera s 10 tableta (samo za tablete od 150 mg i 300 mg)
3-dnevno početno pakiranje (kombinirano pakiranje)	8 tableta	1 blister koji sadrži 6 x 25 mg i 2 x 100 mg tablete
4-dnevno početno pakiranje	10 tableta	1 blister koji sadrži 6 x 25mg, 3 x 100mg i 1 x 200 mg tablete

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

27. travnja 1998.

12. listopada 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Seroquel 25 mg filmom obložene tablete
kvetiapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 25 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Za daljnje informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

6 filmom obloženih tableta
20 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

<[Ispunjava država članica]>

{Ime i adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

<[Ispunjava država članica]>

13. BROJ SERIJE

Serijski broj:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Seroquel 25 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

FOLIJA BLISTERA

1. NAZIV LIJEKA

Seroquel 25 mg filmom obložene tablete
kvetiapin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Seroquel 100 mg (ili 150 mg, ili 200 mg, ili 300 mg) filmom obložene tablete
kvetiapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 100 mg (ili 150 mg, ili 200 mg, ili 300 mg) kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Za daljnje informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 filmom obloženih tableta
20 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
50 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta
120 filmom obloženih tableta (samo za tablete od 150 mg i 300 mg)
180 filmom obloženih tableta (samo za tablete od 150 mg i 300 mg)
240 filmom obloženih tableta (samo za tablete od 150 mg i 300 mg)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

<[Ispunjava država članica]>

{Ime i adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

<[Ispunjava država članica]>

13. BROJ SERIJE

Serijski broj:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Seroquel 100 mg (ili 150 mg, ili 200 mg, ili 300 mg)

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

FOLIJA BLISTERA

1. NAZIV LIJEKA

Seroquel 100 mg (ili 150 mg, ili 200 mg, ili 300 mg) filmom obložene tablete
kvetiapin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA 3-dnevno početno pakiranje****1. NAZIV LIJEKA**

Seroquel 25 mg i 100 mg filmom obložene tablete
kvetiapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 25 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata).
Jedna tableta sadrži 100 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Za daljnje informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

8 filmom obloženih tableta

Kombinirano pakiranje

Ovo pakiranje sadrži:

6 x 25 mg filmom obloženih tableta

2 x 100 mg filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

<[Ispunjava država članica]>

{Ime i adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

<[Ispunjava država članica]>

13. BROJ SERIJE

Serijski broj:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Seroquel 25 mg i 100 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

FOLIJA BLISTERA 3-dnevno početno pakiranje

1. NAZIV LIJEKA

Seroquel 25 mg i 100 mg tablete
kvetiapin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

1. dan
2. dan
3. dan
ujutro
navečer
25 mg
2x25 mg
100 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA 4-dnevno početno pakiranje****1. NAZIV LIJEKA**

Seroquel 25 mg, 100 mg i 200 mg filmom obložene tablete
kvetiapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 25 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata).
Jedna tableta sadrži 100 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata).
Jedna tableta sadrži 200 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Za daljnje informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 filmom obloženih tableta

Kombinirano pakiranje

Ovo pakiranje sadrži:

6 x 25 mg filmom obloženih tableta

3 x 100 mg filmom obložene tablete

1 x 200 mg filmom obloženu tabletu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

<[Ispunjava država članica]>

{Ime i adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

<[Ispunjava država članica]>

13. BROJ SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Seroquel 25 mg, 100 mg i 200 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

FOLIJA BLISTERA 4-dnevno početno pakiranje

1. NAZIV LIJEKA

Seroquel 25 mg, 100 mg i 200 mg tablete
kvetiapin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

1. dan
2. dan
3. dan
4. dan
ujutro
navečer
25 mg
2x25 mg
100 mg
200 mg

UPUTA O LIJEKU

UPUTA O LIJEKU: INFORMACIJA ZA KORISNIKA

Seroquel 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg filmom obložene tablete Seroquel 3-dnevno početno pakiranje (kombinirano pakiranje) Seroquel 4-dnevno početno pakiranje

kvetiapin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati lijek.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im štetiti, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Seroquel i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Seroquel
3. Kako uzimati Seroquel
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Seroquel
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Seroquel i za što se koristi

Seroquel sadrži djelatnu tvar kvetiapin. Ista pripada skupini lijekova koji se zovu antipsihotici. Seroquel se može koristiti u liječenju različitih bolesti kao što su:

- Bipolarna depresija: stanje u kojem ste tužni. Isto tako, možete se osjećati potišteno, imati osjećaj krivnje, nedostatak energije, gubitak teka ili nesanicu.
- Manija: stanje u kojem se možete osjećati vrlo uzbuđeno, ushićeno, uznemireno, entuzijastično ili hiperaktivno; ili možete biti u stanju poremećene prosudbe koje uključuje agresivno ili razorno ponašanje.
- Shizofrenija: stanje u kojem možete čuti ili osjećati nešto što ne postoji, vjerovati u nešto što nije istinito ili osjećati neobičnu sumnjičavost, tjeskobu, smetenost, krivnju, napetost ili potištenost.

Liječnik Vam može nastaviti davati Seroquel, čak i kada se osjećate bolje.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Seroquel

Nemojte uzimati Seroquel:

- ako ste alergični (preosjetljivi) na kvetiapin ili bilo koji drugi sastojak Seroquela (naveden u dijelu 6.)
- ako uzimate bilo koji od niže navedenih lijekova:
 - o neke lijekove kojima se liječi HIV,
 - o lijekove iz skupine azola (za suzbijanje gljivičnih infekcija),
 - o eritromicin ili klaritromicin (za suzbijanje infekcija),
 - o nefazodon (za liječenje depresije).

Ako se bilo što od gore navedenoga odnosi na Vas, nemojte uzimati Seroquel. Imate li bilo kakvih dvojbi, prije uzimanja Seroquela obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Seroquel:

- ako Vi ili netko od članova Vaše obitelji ima ili je imao bilo kakve srčane tegobe, primjerice poremećaje srčanog ritma, slabljenje srčanog mišića ili upalu srca, ili ako uzimate bilo kakve lijekove koji mogu utjecati na rad srca.
- ako imate niski krvni tlak.
- ako ste preboljeli moždani udar, posebice ukoliko ste u starijoj životnoj dobi.
- ako imate jetrenih tegoba.
- ako ste ikada imali napadaje.
- ako bolujete od šećerne bolesti ili postoji rizik da od nje obolite. U tom slučaju, tijekom liječenja Seroquelom liječnik Vam može provjeravati razinu šećera u krvi.
- ako ste u prošlosti imali niske razine bijelih krvnih stanica (koje su mogle ili nisu morale biti uzrokovane uzimanjem drugih lijekova).
- ako ste u starijoj životnoj dobi i bolujete od demencije (smanjenje moždane funkcije). U tom slučaju ne smijete uzimati Seroquel. Razlog je taj što lijekovi iz skupine u koju spada i Seroquel mogu povećati rizik od moždanog udara, a u nekim slučajevima i rizik od smrti u starijih osoba s demencijom.
- ako Vi ili netko od članova Vaše obitelji u povijesti bolesti ima krvne ugruške, obzirom da su lijekovi poput ovog povezani s nastajanjem krvnih ugrušaka.

Odmah recite svome liječniku ako osjetite nešto od sljedećeg nakon uzimanja Seroquela:

- kombinaciju visoke tjelesne temperature (vrućice), teške ukočenosti mišića, znojenja ili smanjene razine svijesti (poremećaj koji se zove "neuroleptički maligni sindrom"). Može biti potrebno hitno liječenje.
- nekontrolirane kretnje, posebice Vašeg lica ili jezika.
- omaglicu ili jaki osjećaj pospanosti. Ovo može povećati rizik od ozljeda uslijed nezgode (pada) kod starijih bolesnika.
- napadaje
- dugotrajnu i bolnu erekciju (prijačizam)

Navedena stanja mogu biti uzrokovana ovom skupinom lijekova.

Što prije obavijestite svog liječnika ako imate:

- vrućicu, simptome nalik gripi, grlobolju ili bilo koju drugu infekciju jer to može biti posljedica vrlo niskog broja bijelih krvnih stanica, zbog čega ćete možda morati prestati uzimati Seroquel i/ili primiti liječenje
- zatvor praćen boli u trbuhu koja ne prolazi, ili zatvor koji ne odgovara na liječenje jer to može dovesti do ozbiljnije blokade crijeva

Misli o samoubojstvu i pogoršanje Vaše depresije

Ako patite od depresije, ponekad Vam se mogu javiti misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Do pojave takvih misli može češće doći na početku liječenja, s obzirom da ovoj skupini lijekova treba određeno vrijeme, obično oko dva tjedna, ali ponekad i dulje, da počnu djelovati. Ove misli mogu biti češće i pri naglom prestanku uzimanja lijeka. Također, vjerojatnije je da ćete tako misliti ako ste mlađa odrasla osoba. Podaci iz kliničkih ispitivanja su pokazali povećani rizik od pojave misli o samoubojstvu i/ili suicidalnog ponašanja u odraslih osoba mlađih od 25 godina, koje boluju od depresije.

Ako Vam se u bilo kojem trenutku jave misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu, odmah se javite svom liječniku ili otidite u najbližu bolnicu. Možda će Vam biti od pomoći ako kažete rođaku ili bliskom prijatelju da ste depresivni te ih zamolite da pročitaju ovu uputu. Također, možete ih i zamoliti da Vam kažu da li misle da se Vaša depresija pogoršava te da li su zabrinuti zbog promjena u Vašem ponašanju.

Povećanje tjelesne težine

Povećanje tjelesne težine je primijećeno kod bolesnika koji uzimaju Seroquel. Vi i Vaš liječnik trebate redovito provjeravati Vašu tjelesnu težinu.

Djeca i adolescenti

Seroquel nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Seroquel

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove.

Nemojte uzimati Seroquel ukoliko uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- neke lijekove za liječenje HIV,
- lijekove iz skupine azola (za suzbijanje gljivičnih infekcija),
- eritromicin ili klaritromicin (za suzbijanje infekcija),
- nefazodon (za liječenje depresije).

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od navedenih lijekova:

- lijekove za epilepsiju (kao što su fenitoin ili karbamazepin),
- lijekove za liječenje povišenog krvnog tlaka,
- barbiturate (zbog poteškoća sa spavanjem),
- tioridazin ili litij (također antipsihotici),
- lijekove koji utječu na rad srca, npr. lijekovi koji mogu uzrokovati neravnotežu elektrolita (niske razine kalija ili magnezija) kao što su diuretici (lijekovi za izmokravanje) te određeni antibiotici (lijekovi za liječenje infekcija).
- lijekove koji mogu uzrokovati zatvor (konstipaciju)

Prije nego što prestanete uzimati bilo koji od lijekova koje inače uzimate, prvo razgovarajte sa svojim liječnikom.

Seroquel s hranom, pićem i alkoholom

- Seroquel tse može uzimati uz obrok ili bez obroka.
- Budite oprezni s količinom alkohola koju konzumirate. Razlog tome je što Vas kombinirani učinak Seroquela i alkohola može učiniti pospanima.
- Tijekom liječenja Seroquelom nemojte piti sok od grejpa, jer isti može utjecati na način djelovanja lijeka u organizmu.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete Seroquel. Ne smijete uzimati Seroquel tijekom trudnoće ukoliko to prethodno nije raspravljeno s Vašim liječnikom.

Seroquel se ne smije uzimati ukoliko dojite.

Sljedeći simptomi, koji mogu biti znakovi ustezanja (prekida primjene lijeka), mogu se pojaviti kod novorođenčadi majki koje su koristile Seroquel u zadnjem trimestru (zadnja tri mjeseca trudnoće): tresavica, ukočenost i/ili slabost mišića, pospanost, uznemirenost, problemi s disanjem i hranjenjem. Ukoliko Vaše dijete ima bilo koji od ovih simptoma, morate se javiti liječniku.

Upravljanje vozilima i strojevima

Vaše tablete mogu Vas učiniti pospanima. Nemojte voziti i nemojte koristiti alate niti strojeve sve dok ne utvrdite kako ove tablete utječu na Vas.

Seroquel sadrži laktozu

Seroquel sadrži laktozu, jednu vrstu šećera. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

Učinak na probirne testove na lijekove u urinu

Ukoliko ste podvrgnuti probirnim testovima na lijekove u urinu, uzimanje Seroquela može uzrokovati pozitivne rezultate na metadon ili određene lijekove protiv depresije koji se zovu triciklički antidepresivi kada se koriste određene metode testiranja, iako Vi možda ne uzimate metadon ili tricikličke antidepresive. Ukoliko se ovo dogodi, može se koristiti test koji je više specifičan.

3. Kako uzimati Seroquel

Uvijek uzmite Seroquel točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. O početnoj dozi lijeka odlučit će Vaš liječnik. Doza održavanja (dnevna doza) će ovisiti o Vašoj bolesti i potrebama, no obično će se kretati između 150 i 800 mg.

- Svoje tablete uzimati ćete jednom dnevno prije spavanja ili dva puta dnevno, ovisno o Vašoj bolesti.
- Tablete progutajte cijele, s nešto vode.
- Tablete možete uzimati uz obrok ili bez obroka.
- Tijekom liječenja Seroquelom nemojte piti sok od grejpa. Isti može utjecati na djelovanje lijeka u organizmu.
- Čak i ako se osjećate bolje, tablete nemojte prestati uzimati sve dok Vam to ne preporuči liječnik.

Jetrene tegobe

Ukoliko imate jetrenih tegoba liječnik Vam može promijeniti dozu lijeka.

Stariji bolesnici

Ukoliko ste u starijoj životnoj dobi liječnik Vam može promijeniti dozu lijeka.

Primjena u djece i adolescenata

Seroquel ne smiju koristiti djeca i adolescenti mlađi od 18 godina.

Ako uzmete više Seroquela nego što ste trebali

Uzmete li više Seroquela nego li Vam je propisao liječnik, možete osjetiti pospanost, omaglicu i nepravilne otkucaje srca. Odmah se obratite svome liječniku ili u najbližu bolnicu. Tablete Seroquela ponesite sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti Seroquel

Zaboravite li uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite. Ukoliko se bliži vrijeme uobičajenog uzimanja sljedeće doze, pričekajte do tada. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati Seroquel

Prestanete li naglo uzimati Seroquel, možete patiti od nesanice, osjetiti mučninu, može se pojaviti glavobolja, proljev, povraćanje te možete imati omaglicu ili biti razdražljivi. Liječnik Vam može savjetovati da postupno smanjujete dozu lijeka, sve do potpunog prestanka njegova uzimanja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, Seroquel može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- omaglica (može dovesti do padova), glavobolja, suhoća usta
- pospanost (koja s daljnjim uzimanjem Seroquela može nestati) (može dovesti do padova)
- simptomi ustezanja (simptomi koji se pojavljuju kada prestanete uzimati Seroquel). Ovi simptomi uključuju: nemogućnost spavanja (nesanicu), mučninu, glavobolju, proljev, povraćanje, omaglicu i razdražljivost. Preporuča se postupno prekidanje uzimanja lijeka u periodu od najmanje 1 do 2 tjedna.
- debljanje
- abnormalni pokreti mišića. Oni uključuju otežano pokretanje mišića, tresavicu, osjećaj nemira ili ukočenost mišića bez boli.
- promjene u količini određenih masnoća (triglicerida i ukupnog kolesterola)

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- ubrzani otkucaji srca
- osjećaj da Vaše srce lupa, vrlo brzo radi ili preskače otkucaje.
- zatvor, nadražen želudac (probavne tegobe)
- osjećaj slabosti
- oticanje ruku ili nogu
- nizak krvni tlak pri ustajanju. Ovo može biti razlogom da osjećate omaglicu ili nesvjesticu (može dovesti do padova)
- povišenje razine šećera u krvi
- zamagljen vid
- abnormalni snovi i noćne more
- povećan osjećaj gladi
- osjećaj razdražljivosti
- poremećaji u govoru i jeziku
- razmišljanje o samoubojstvu i pogoršanje Vaše depresije.
- nedostatak zraka
- povraćanje (uglavnom kod starijih osoba)
- vrućica
- promjene u količini hormona štitnjače u krvi
- smanjenja broja određenih vrsta krvnih stanica
- povećanja količine jetrenih enzima u krvi
- povećanja količine hormona prolaktina u krvi. Povećane količine hormona prolaktina mogu u rijetkim slučajevima uzrokovati sljedeće:
 - oticanje dojki i neočekivano izlučivanje mlijeka iz dojki u muškaraca i žena
 - izostanak mjesečnica ili neredovite mjesečnice u žena

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- napadaji
- alergijske reakcije koje mogu uključiti pojavu odignutih kvržica (koprivnjača) na koži, oticanje kože i oticanje područja oko usta
- neugodan osjećaj u nogama (nazvan još i sindromom nemirnih nogu)
- poteškoće s gutanjem
- nekontrolirane kretnje, poglavito lica ili jezika
- spolna disfunkcija
- šećerna bolest
- promjena električne aktivnosti srca vidljive na EKG-u (produljenje QT intervala)
- sporiji puls (srčana frekvencija) nego obično, što se može javiti na početku liječenja i može biti povezano s niskim krvnim tlakom i nesvjesticom
- otežano mokrenje
- nesvjestica (može dovesti do padova)

- začepljen nos
- smanjenje količine crvenih krvnih stanica
- smanjenje količine natrija u krvi

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- kombinacija visoke tjelesne temperature (vrućica), znojenja, ukočenosti mišića, osjećaja izrazite omamljenosti ili nesvjestice (poremećaj koji se zove "neuroleptički maligni sindrom")
- žutilo kože i očiju (žutica)
- upala jetre (hepatitis)
- dugotrajna i bolna erekcija (priapizam)
- oticanje dojki i neočekivano izlučivanje mlijeka iz dojki (galaktoreja)
- menstrualni poremećaj
- krvni ugrušci u venama, osobito onim u nogama (simptomi uključuju oticanje, bol i crvenilo nogu), koji mogu putovati krvnim žilama do pluća uzrokujući bol u prsima i otežano disanje. Ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma odmah potražite liječničku pomoć.
- hodanje, govor, jedenje ili druge aktivnosti za vrijeme trajanja Vašeg sna.
- snižena temperatura tijela (hipotermija)
- upala gušterače.
- stanje koje se naziva „metaboličkim sindromom“, kod kojega možete imati kombinaciju 3 ili više od sljedećih faktora: povećanje masnog tkiva oko trbuha, smanjenje razine „dobrog“ (HDL) kolesterola, povišenje razine jedne vrste masnoća u krvi (triglicerida), visok krvni tlak i povišenje razine šećera u krvi.
- kombinacija vrućice, simptoma nalik gripi, grlobolje ili bilo koja druga infekcija praćena vrlo niskim brojem bijelih krvnih stanica – to se stanje naziva agranulocitoza
- blokada crijeva
- povećana razina kreatin fosfokinaze u krvi (tvari iz mišića)

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- težak osip, mjehuri ili crvene mrlje na koži
- teška alergijska reakcija (nazvana anafilaksija), koja može uzrokovati otežano disanje ili izazvati šok
- brzo oticanje kože, obično oko očiju, usana i u području ždrijela (angioedem)
- ozbiljno stanje stvaranja mjehura na koži, ustima, očima i spolnim organima (Stevens-Johnsonov sindrom)
- neodgovarajuće izlučivanje hormona koji kontrolira volumen urina
- oštećenje mišićnih vlakana i bol u mišićima (rabdomioliza)
- pogoršanje postojeće šećerne bolesti

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- kožni osip s nepravilnim crvenim mrljama (multiformni eritem)
- ozbiljna, iznenadna alergijska reakcija sa simptomima kao što su vrućica, mjehuri na koži i ljuštenje kože (toksična epidermalna nekroliza)
- simptomi ustezanja (prekida primjene lijeka) mogu nastupiti u novorođenčadi čije su majke uzimale Seroquel tijekom trudnoće

Lijekovi iz skupine kojoj pripada i Seroquel mogu uzrokovati poremećaje srčanoga ritma, koji mogu biti ozbiljni, a u teškim slučajevima i smrtonosni.

Neke nuspojave mogu se uočiti samo ukoliko se učine krvne pretrage. Ovo uključuje promjene u vrijednostima određenih masnoća (triglicerida i ukupnog kolesterola) ili šećera u krvi, promjene količine hormona štitnjače u Vašoj krvi, povišene jetrene enzime, smanjenje broja određenih vrsta krvnih stanica, smanjenje količine crvenih krvnih stanica, povišenu kreatin fosfokinazu (tvar iz mišića) u krvi, smanjenje količine natrija u krvi i povećanje razine hormona prolaktina u krvi. U rijetkim slučajevima povećanje razine hormona prolaktina može dovesti do sljedećeg:

- oticanje dojki i neočekivano izlučivanje mlijeka iz dojki kod muškaraca i žena

- izostanka mjesečnice ili neredovite mjesečnice kod žena

Vaš liječnik može zatražiti da se povremeno podvrgnete pretragama krvi.

Nuspojave u djece i adolescenata

Iste nuspojave koje se mogu pojaviti u odraslih mogu se također pojaviti u djece i adolescenata.

Sljedeće nuspojave su uočene češće u djece i adolescenata, ili nisu bile uočene kod odraslih:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- povećanje razine hormona prolaktina u krvi. U rijetkim slučajevima povećanje razine hormona prolaktina može dovesti do slijedećeg:
 - o oticanje dojki i neočekivano izlučivanje mlijeka iz dojki kod dječaka i djevojčica
 - o izostanka mjesečnice ili neredovite mjesečnice kod djevojčica
- povećani apetit
- povraćanje
- abnormalni pokreti mišića. Oni uključuju otežano pokretanje mišića, tresavicu, osjećaj nemira ili ukočenost mišića bez boli.
- povećanje krvnog tlaka

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- osjećaj slabosti, nesvjestica (može dovesti do padova)
- začepljen nos
- razdražljivost

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#)*. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Seroquel

- Ovaj lijek čuvajte izvan dohvata i pogleda djece.
- Seroquel se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza "Rok valjanosti" ili "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenoga mjeseca.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove mjere pomoći će u zaštiti okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i duge informacije

Što Seroquel sadrži

- Djelatna tvar je kvetiapin. Seroquel tablete sadrže 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg ili 300 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata).
- Drugi sastojci su:
Jezgra tablete: povidon, kalcijev hidrogenfosfat dihidrat, mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat vrste A, laktoza hidrat, magnezijev stearat.
Ovojnica tablete: hipromeloza, makrogol 400, titanijev dioksid (E 171). Tablete od 25 mg, 100 mg i 150 mg također sadrže žuti željezov oksid (E 172), a tablete od 25 mg sadrže i crveni željezov oksid (E 172).

Kako Seroquel izgleda i sadržaj pakiranja

Seroquel 25 mg filmom obložene tablete su boje breskve, okrugle bikonveksne, a na jednoj njihovoj strani utisnuta je oznaka "SEROQUEL 25".

Seroquel 100 mg filmom obložene tablete su žute boje, okrugle bikonveksne, a na jednoj njihovoj strani utisnuta je oznaka "SEROQUEL 100".

Seroquel 150 mg filmom obložene tablete su svijetložute boje, okrugle bikonveksne, a na jednoj njihovoj strani utisnuta je oznaka "SEROQUEL 150".

Seroquel 200 mg filmom obložene tablete su bijele boje, okrugle bikonveksne, a na jednoj njihovoj strani utisnuta je oznaka "SEROQUEL 200".

Seroquel 300 mg filmom obložene tablete su bijele boje, u obliku kapsule. Na jednoj njihovoj strani utisnuta je oznaka "SEROQUEL", a na drugoj "300".

Za sve jačine tableta registrirane su veličine pakiranja od 20, 30, 50, 60 i 100 tableta. Dodatno je za tablete od 25 mg registrirana veličina pakiranja od 6 tableta. Za tablete od 100 mg, 150 mg, 200 mg i 300 mg registrirane su veličine pakiranja od 10 i 90 tableta. Za tablete od 150 mg i 300 mg registrirane su veličine pakiranja od 120, 180 i 240 tableta. Za 3-dnevno početno pakiranje registrirana je veličina pakiranja od 8 tableta, a za 4-dnevno početno pakiranje registrirana je veličina pakiranja od 10 tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

<[Ispunjava država članica]>

{Ime i adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Ovaj lijek je odobren u državama članicama Europskog gospodarskog prostora (EGP) pod sljedećim nazivima:

DRŽAVE	NAZIV LIJEKA
Austrija	Seroquel
Belgija	Seroquel
Cipar	Seroquel
Danska	Seroquel
Estonija	Seroquel
Finska	Seroquel
Njemačka	Seroquel® 25 mg Filmtabletten, Seroquel® 100 mg Filmtabletten, Seroquel® 200 mg Filmtabletten, Seroquel® 300 mg Filmtabletten
Grčka	Seroquel
Island	Seroquel
Irska	Seroquel
Italija	Seroquel
Latvija	Seroquel
Litva	Seroquel
Luksemburg	Seroquel
Malta	Seroquel

Nizozemska	Seroquel
Norveška	Seroquel
Portugal	Seroquel
Rumunjska	Seroquel
Slovenija	Seroquel
Španjolska	Seroquel
Švedska	Seroquel
Velika Britanija	Seroquel

<[Vidjeti Dodatak I – Ispunjava država članica]>

Ova uputa je zadnji puta odobrena u {MM/GGGG}.

<[Ispunjava država članica]>

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA,
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU**

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Seroquel XR 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Seroquel XR 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Seroquel XR 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Seroquel XR 300 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Seroquel XR 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Seroquel XR 50 mg sadrži 50 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata).
Pomoćna tvar: 119 mg laktoze (bezvodne) u jednoj tableti.
Seroquel XR 150 mg sadrži 150 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata).
Pomoćna tvar: 71 mg laktoze (bezvodne) u jednoj tableti.
Seroquel XR 200 mg sadrži 200 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata).
Pomoćna tvar: 50 mg laktoze (bezvodne) u jednoj tableti.
Seroquel XR 300 mg sadrži 300 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata).
Pomoćna tvar: 47 mg laktoze (bezvodne) u jednoj tableti.
Seroquel XR 400 mg sadrži 400 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata).
Pomoćna tvar: 15 mg laktoze (bezvodne) u jednoj tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Seroquel XR tablete od 50 mg su boje breskve, a na jednoj njihovoj strani utisnuta je oznaka "XR 50";
Seroquel XR tablete od 150 mg su bijele boje, a na jednoj njihovoj strani utisnuta je oznaka "XR 150";
Seroquel XR tablete od 200 mg su žute boje, a na jednoj njihovoj strani utisnuta je oznaka "XR 200";
Seroquel XR tablete od 300 mg su svijetložute boje, a na jednoj njihovoj strani utisnuta je oznaka "XR 300";
Seroquel XR tablete od 400 mg su bijele boje, a na jednoj njihovoj strani utisnuta je oznaka "XR 400".

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Seroquel XR je indiciran za:

- liječenje shizofrenije
- liječenje bipolarnog poremećaja:
 - za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju.
 - za liječenje velikih depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju.
 - za sprječavanje ponovne pojave maničnih ili depresivnih epizoda u bolesnika s bipolarnim poremećajem koji su prethodno odgovorili na liječenje kvetiapienom.
- dodatna terapija velikih depresivnih epizoda u bolesnika sa velikim depresivnim poremećajem (*Major Depressive Disorder*, MDD) koji su imali suboptimalni odgovor na monoterapiju antidepresivima (vidjeti dio 5.1). Prije početka liječenja, kliničari moraju uzeti u obzir sigurnosni profil lijeka SEROQUEL XR (vidjeti dio 4.4)

4.2 Doziranje i način primjene

Za svaku indikaciju postoji drugačiji raspored doziranja. Stoga se mora osigurati da bolesnici dobiju jasnu informaciju o prikladnom doziranju za njihovo stanje.

Seroquel XR filmom obložene tablete se uzimaju jednom dnevno, bez hrane. Tablete se moraju progutati cijele, ne smije ih se prepoloviti, žvakati ili smrviti.

Odrasli

Za liječenje shizofrenije i umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju

Seroquel XR potrebno je uzimati najmanje jedan sat prije obroka. Dnevna doza na početku liječenja iznosi 300 mg prvi dan i 600 mg drugi dan. Preporučena dnevna doza je 600 mg, a ukoliko je to klinički opravdano može se povisiti do 800 mg dnevno. Dozu je potrebno prilagoditi unutar raspona učinkovite doze od 400 do 800 mg dnevno, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti kod pojedinog bolesnika. U terapiji održavanja shizofrenije nije potrebna prilagodba doze.

Za liječenje velikih depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju

Seroquel XR je potrebno uzimati prije spavanja. Ukupna dnevna doza za prva četiri dana liječenja iznosi: 50 mg (prvi dan), 100 mg (drugi dan), 200 mg (treći dan) i 300 mg (četvrti dan). Preporučena dnevna doza je 300 mg. Tijekom kliničkih ispitivanja nije zabilježena dodatna korist u skupini koja je primala dozu od 600 mg u odnosu na skupinu koja je primala dozu od 300 mg (vidjeti dio 5.1). Pojedini bolesnici mogu imati koristi od primjene doze od 600 mg. Doze veće od 300 mg mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju bipolarnih poremećaja. Klinička ispitivanja su ukazala da se kod pojedinih bolesnika, u slučaju zabrinutosti oko podnošljivosti lijeka, može razmotriti smanjenje doze na minimum od 200 mg.

Za sprječavanje ponovne pojave epizoda bolesti u bipolarnom poremećaju

Za sprječavanje ponovne pojave maničnih, mješovitih ili depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju, u bolesnika kod koji su odgovorili na Seroquel XR u akutnom liječenju bipolarnog poremećaja, potrebno je nastaviti liječenje s uzimanjem jednake doze Seroquela XR prije spavanja. Doza Seroquela XR se može prilagoditi u rasponu od 300 mg do 800 mg dnevno, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti kod pojedinog bolesnika. Važno je koristiti najnižu učinkovitu dozu lijeka u terapiji održavanja.

Za dodatno liječenje velikih depresivnih epizoda u velikom depresivnom poremećaju:

Seroquel XR potrebno je uzeti prije spavanja. Dnevna doza na početku terapije je 50 mg prvi i drugi dan, i 150 mg treći i četvrti dan. Antidepresivni učinak je opažen pri 150 i 300 mg/dan u kratkoročnim kliničkim ispitivanjima kao dodatna terapija (sa amitriptilinom, bupropionom, citalopramom, duloksetinom, escitalopramom, fluoksetinom, paroksetinom, sertralinom i venlafaksinom – vidjeti dio 5.1), i pri 50 mg/dan u kratkoročnim kliničkim ispitivanjima kao monoterapija. Postoji povećan rizik od štetnih događaja pri višim dozama. Stoga kliničari trebaju koristiti za liječenje najnižu učinkovitu dozu, počevši od 50 mg/dan. Potreba za povećanjem doze sa 150 na 300 mg/dan treba se temeljiti prema procjeni pojedinog bolesnika.

Prebacivanje sa Seroquel tableta s trenutnim oslobađanjem na Seroquel XR tablete s produljenim oslobađanjem:

Radi praktičnijeg doziranja, bolesnike koji se trenutno liječe podijeljenim dozama Seroquel tableta s trenutnim oslobađanjem djelatne tvari (engl. *immediate-release*, zaštićeni naziv Seroquel) može se prebaciti na Seroquel XR, primijenjen u ekvivalentnoj ukupnoj jednokratnoj dnevnoj dozi. Pri tome može biti potrebna individualna prilagodba doze.

Stariji bolesnici:

Kao i pri primjeni drugih antipsihotika i antidepresiva, starijim bolesnicima Seroquel XR mora se davati s oprezom, naročito u početnom razdoblju doziranja. Brzina titriranja doze Seroquela XR možda će trebati biti sporija, a dnevna terapijska doza niža od one koja se primjenjuje mlađim bolesnicima. Srednja vrijednost plazmatskog klirensa kvetiapina u starijih bolesnika smanjena je za 30-50% u usporedbi s mlađim bolesnicima. U starijih bolesnika mora se započeti dozom od 50 mg dnevno. Doza se može

povećavati za 50 mg dnevno do postizanja učinkovite doze, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti kod pojedinog bolesnika.

Kod starijih bolesnika sa velikim depresivnim epizodama u velikom depresivnom poremećaju, doziranje je potrebno započeti sa 50 mg/dan prvi, drugi i treći dan, povećavajući dozu na 100 mg/dan četvrti dan te na 150 mg/dan osmi dan. Mora se koristiti najniža učinkovita doza, počevši od 50 mg/dan. S obzirom na procjenu pojedinog bolesnika, ukoliko je potrebno povećanje doze na 300 mg/dan, to se ne smije učiniti prije 22. dana liječenja.

Djelotvornost i sigurnost nije procijenjena u bolesnika starijih od 65 godina koji pate od depresivnih epizoda u okviru bipolarnog poremećaja.

Pedijatrijska populacija:

Ne preporuča se primjena Seroquela XR u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka koji bi poduprli primjenu u toj dobnoj skupini. Podaci dostupni iz placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja su prikazani u dijelovima 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2.

Oštećenje funkcije bubrega:

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije jetre:

Kvetiapin se opsežno metabolizira u jetri te se stoga Seroquel XR mora s oprezom davati bolesnicima s poznatim oštećenjem funkcije jetre, naročito tijekom početnog razdoblja doziranja. U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, liječenje se mora započeti dozom od 50 mg dnevno. Doza se potom može povećavati za po 50 mg dnevno do postizanja učinkovite doze, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti kod pojedinog bolesnika.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari ovog lijeka.

Kontraindicirana je istodobna primjena s inhibitorima citokrom P450 3A4, kao što su inhibitori HIV-proteaze, azolni antimikotici, eritromicin, klaritromicin i nefazodon (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Budući da Seroquel XR ima nekoliko indikacija, sigurnosni profil lijeka mora se razmotriti uzimajući u obzir dijagnozu pojedinog bolesnika i dozu koja se primjenjuje.

Dugoročna djelotvornost i sigurnost primjene, kao dodatne terapije, u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem nije procijenjena, ali je procijenjena dugoročna djelotvornost i sigurnost primjene kao monoterapije u odraslih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena kvetiapina kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka koji bi poduprli primjenu u toj dobnoj skupini. Klinička ispitivanja s kvetiapienom dodatno su pokazala, uz poznati sigurnosni profil lijeka u odraslih (vidjeti dio 4.8), da se određeni štetni događaji pojavljuju s većom učestalošću u djece i adolescenata nego u odraslih (povećani apetit, porast serumskog prolaktina, povraćanje, rinitis i sinkopa) ili mogu imati drugačije implikacije u djece i adolescenata (ekstrapiramidni simptomi i razdražljivost), a zabilježen je i jedan koji prethodno nije primijećen u ispitivanjima u odraslih (povišenje krvnog tlaka). Primijećene su i promjene u vrijednostima dobivenim testovima funkcije štitne žlijezde u djece i adolescenata.

Nadalje, sigurnost dugotrajnog liječenja kvetiapienom i njegov utjecaj na rast i razvoj nisu ispitivani dulje od 26 tjedana. Učinak dugotrajnog liječenja na kognitivni i bihevioralni razvoj nije poznat.

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, u kojima su sudjelovala djeca i adolescenti, kvetiapin je bio povezan s povećanom incidencijom ekstrapiramidnih simptoma u usporedbi s placebom u bolesnika liječenih zbog shizofrenije, bipolarnu manije i bipolarnu depresiju (vidjeti dio 4.8).

Suicid/suicidalne misli ili kliničko pogoršanje:

Depresija je povezana s povećanim rizikom od pojave suicidalnih misli, samoozljeđivanja i suicida (događaja povezanih sa suicidom). Rizik je prisutan sve dok se ne postigne značajna remisija. Obzirom da se poboljšanje ne mora javiti tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ili duže, bolesnike se mora pomno nadzirati sve dok ne dođe do takvog poboljšanja. Općenito, kliničko iskustvo je pokazalo da se rizik od suicida može povećati u ranim fazama oporavka.

Dodatno, liječnik mora razmotriti mogući rizik od događaja povezanih sa suicidom nakon naglog prekida liječenja kvetiapienom, zbog poznatih faktora rizika bolesti koja se liječi.

Druga psihijatrijska stanja za koja se propisuje kvetiapin mogu također biti povezana s povećanim rizikom od događaja povezanih sa suicidom. Dodatno, ova stanja mogu biti komorbiditet uz velike depresivne epizode. Pri liječenju bolesnika s drugim psihijatrijskim poremećajima moraju se, stoga, poduzeti iste mjere opreza kao kod liječenja bolesnika s velikim depresivnim epizodama.

Poznato je da su bolesnici s anamnezom događaja povezanih sa suicidom, ili oni koji prije početka liječenja pokazuju značajni stupanj suicidalnih misli izloženi većem riziku od suicidalnih misli ili pokušaja suicida te ih se mora pomno nadzirati tijekom liječenja. Meta-analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresiva u odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima je pokazala povećani rizik od suicidalnog ponašanja pri uzimanju antidepresiva u usporedbi s placebom u bolesnika mlađih od 25 godina.

Bolesnici, naročito oni izloženi visokom riziku moraju se uz terapiju lijekovima pomno nadzirati, naročito u ranom liječenju i nakon promjena doze. Bolesnike (i njihove skrbnike) se mora upozoriti da je potrebno pratiti bilo kakvo kliničko pogoršanje, suicidalno ponašanje ili misli i neobične promjene ponašanja te da odmah potraže liječnički savjet ukoliko su ovi simptomi prisutni.

U kratkoročnim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima bolesnika s velikim depresivnim epizodama u bipolarnom poremećaju primijećen je povećani rizik od događaja povezanih sa suicidom u mlađih odraslih bolesnika (mlađi od 25 godina) koji su uzimali kvetiapin u usporedbi s onima liječenim placebom (3,0% u odnosu na 0%). U kliničkim ispitivanjima bolesnika s velikim depresivnim poremećajem incidencija događaja povezanih sa suicidom u mlađih, odraslih bolesnika (mlađi od 25 godina) bila je 2,1% (3/144) za kvetiapin i 1,3% (1/75) za placebo.

Metabolički rizik

S obzirom na rizik od pogoršanja metaboličkog profila primijećenog u kliničkim ispitivanjima, koje uključuje promjene tjelesne težine, glukoze u krvi (vidjeti odlomak o hiperglikemiji) i lipida, potrebno je ocijeniti metaboličke parametre bolesnika pri uvođenju liječenja, a promjene tih parametara treba redovito kontrolirati tijekom liječenja. Pogoršanje navedenih parametara treba zbrinjavati sukladno kliničkoj praksi (vidjeti i dio 4.8).

Ekstrapiramidni simptomi:

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima odraslih bolesnika kvetiapin je povezan s povećanom incidencijom ekstrapiramidnih simptoma (EPS) u usporedbi s placebom u bolesnika liječenih od velikih depresivnih epizoda u bipolarnom poremećaju i u velikom depresivnom poremećaju (vidjeti dio 4.8 i 5.1).

Upotreba kvetiapina povezuje se s razvojem akatizije, koju karakterizira nemir uz subjektivni osjećaj neugode ili uznemirenosti i potreba za kretanjem koje često prati nemogućnost mirnog sjedenja ili stajanja. Ovo će se najvjerojatnije pojaviti u prvih nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika kod kojih se pojave ovi simptomi povećanje doze može biti štetno.

Tardivna diskinezija:

Pojave li se znakovi i simptomi tardivne diskinezije, mora se razmotriti smanjenje doze ili prekid uzimanja kvetiapina. Simptomi tardivne diskinezije mogu se pogoršati ili čak pojaviti nakon prestanka terapije (vidjeti dio 4.8).

Somnolencija i omaglica:

Liječenje kvetiapienom je povezano sa somnolencijom i povezanim simptomima, kao što je sedacija (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima u kojima je kvetiapin primjenjivan za liječenje bolesnika koji boluju od bipolarnе depresije i velikog depresivnog poremećaja, ovi simptomi su obično nastupili unutar prva tri dana liječenja i pretežno su bili blagog do umjerenog intenziteta. Bolesnicima koji osjete somnolenciju jačeg intenziteta može biti potreban češći nadzor tijekom minimalno 2 tjedna od nastupa somnolencije ili dok se simptomi ne poboljšaju. Kod takvih bolesnika će možda biti potrebno razmotriti prekid terapije.

Ortostatska hipotenzija

Liječenje kvetiapienom je povezano s ortostatskom hipotenzijom i, posljedično, omaglicom (vidjeti dio 4.8) koja se, poput somnolencije, obično pojavljuje tijekom početnog razdoblja titracije doze. Ovo može povećati učestalost pojave ozljeda uslijed nezgoda (padovi), osobito kod starije populacije. Stoga se bolesnicima mora savjetovati oprez dok ne budu upoznati s mogućim učincima lijeka.

Kvetiapin se mora davati s oprezom bolesnicima za koje je poznato da imaju kardiovaskularne bolesti, cerebrovaskularne bolesti ili ostala stanja koja predisponiraju hipotenziji. Ako dođe do ortostatske hipotenzije, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili postupnije titriranje doze, osobito u bolesnika s podležećom kardiovaskularnom bolešću.

Napadaji :

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima nije uočena razlika u incidenciji napadaja između bolesnika koji su uzimali kvetiapin i onih koji su primali placebo. Nema dostupnih podataka o incidenciji napadaja kod bolesnika s anamnezom takvih poremećaja. Kao i kad je riječ o ostalim antipsihoticima, preporuča se oprez u liječenju bolesnika s anamnezom napadaja (vidjeti dio 4.8).

Neuroleptički maligni sindrom:

Neuroleptički maligni sindrom povezan je s uzimanjem antipsihotika, uključujući i kvetiapin (vidjeti dio 4.8). Klinički znaci obuhvaćaju: hipertermiju, promijenjen mentalni status, ukočenost mišića, nestabilnost autonomnog sustava i povišenu kreatin-fosfokinazu. Pri pojavi tih znakova mora se prekinuti liječenje kvetiapienom i primijeniti odgovarajuće medicinsko liječenje.

Teška neutropenija i agranulocitoza:

U kliničkim ispitivanjima kvetiapina prijavljena je teška neutropenija (broj neutrofila $<0,5 \times 10^9/L$). U većini se slučajeva teška neutropenija javljala unutar nekoliko mjeseci od početka liječenja kvetiapienom. Nije bilo vidljive povezanosti s primijenjenom dozom kvetiapina. Tijekom primjene nakon stavljanja lijeka u promet, neki slučajevi su bili fatalni. Mogući faktori rizika za pojavu neutropenije su postojeći niži broj bijelih krvnih stanica (leukocita), kao i neutropenija uzrokovana lijekovima u anamnezi bolesnika. Ipak, bilo je slučajeva pojave kod bolesnika bez prethodno postojećih faktora rizika. Primjena kvetiapina mora se prekinuti kod bolesnika s brojem neutrofila $<1,0 \times 10^9/L$. Bolesnike se mora promatrati kako bi se uočili znakovi i simptomi infekcije, te kontrolirati broj neutrofila (dok ne premaše broj od $1,5 \times 10^9/L$) (vidjeti dio 5.1).

Na neutropeniju je potrebno posumnjati u bolesnika koji imaju infekciju ili vrućicu, osobito u odsutnosti očitih predisponirajućih faktora, te ju je potrebno liječiti kako je klinički prikladno.

Bolesnicima treba savjetovati da odmah prijave pojavu znakova/simptoma koji odgovaraju agranulocitozi ili infekciji (npr. vrućicu, slabost, letargiju ili grlobolju) u bilo kojem trenutku tijekom terapije Seroquelom. U tih bolesnika treba odmah provjeriti broj bijelih krvnih stanica i apsolutan broj neutrofila, osobito ako ne postoje predisponirajući faktori.

Interakcije:

Vidjeti i dio 4.5.

Istodobna primjena kvetiapina sa snažnim induktorima jetrenih enzima, kao što su karbamazepin ili fenitoin, znatno smanjuje koncentraciju kvetiapina u plazmi, što može utjecati na djelotvornost liječenja kvetiapienom. Kod bolesnika koji se već liječe induktorima jetrenih enzima, liječenje kvetiapienom smije se započeti samo onda ako liječnik smatra da koristi kvetiapina premašuju rizike prekida terapije induktorom jetrenih enzima. Važno je da se bilo kakva promjena u doziranju induktora provodi postupno, te ako je neophodno, zamjeni s ne-induktorom (npr. natrijev valproat).

Tjelesna težina

Povećanje tjelesne težine je prijavljeno kod bolesnika liječenih kvetiapienom i mora se nadzirati te poduzeti prikladne kliničke mjere, u skladu sa smjernicama za primjenu antipsihotika (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Hiperglikemija:

Hiperglikemija i/ili razvoj ili egzacerbacija dijabetesa povremeno praćena ketoacidozom ili komom su rijetko prijavljivani, uključujući i neke fatalne slučajeve (vidjeti dio 4.8). U nekim slučajevima je prijavljeno prethodno povećanje tjelesne težine, što može biti predisponirajući faktor. Preporuča se odgovarajuće kliničko praćenje u skladu sa smjernicama za primjenu antipsihotika. Bolesnike liječene sa bilo kojim antipsihotikom uključujući kvetiapin, mora se promatrati zbog pojave znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike sa šećernom bolešću ili sa rizičnim faktorima za šećernu bolest mora se redovito pratiti zbog pogoršanja kontrole glukoze. Tjelesna težina mora se redovito kontrolirati.

Lipidi:

U kliničkim ispitivanjima kvetiapina primijećen je porast razine triglicerida, LDL-a i ukupnog kolesterola, te smanjenje razine HDL-kolesterola (vidjeti dio 4.8). Promjene u razini lipida potrebno je liječiti u skladu s kliničkom praksom.

QT prolongacija:

U kliničkim ispitivanjima kao i tijekom terapijske primjene lijeka sukladno napucima koji se nalaze u Sažetku opisa svojstava lijeka, liječenje kvetiapienom nije dovedeno u vezu s trajnim produženjem apsolutnog QT intervala. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeno je produljenje QT intervala tijekom primjene kvetiapina u terapijskim dozama (vidjeti dio 4.8) i prilikom predoziranja (vidjeti dio 4.9). Kao i prilikom primjene drugih antipsihotika, nužan je oprez pri propisivanju kvetiapina u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima ili bolesnicima u čijoj obiteljskoj anamnezi postoji podatak o produljenju QT intervala. Također je nužan oprez pri propisivanju kvetiapina s lijekovima za koje je poznato da produžuju QT interval te pri istodobnoj primjeni neuroleptika, naročito u starijih, u bolesnika s: kongenitalnim sindromom produljenog QT intervala, kongestivnim srčanim zatajenjem, hipertrofijom srca, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom (vidjeti dio 4.5).

Kardiomiopatija i miokarditis

U kliničkim ispitivanjima i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su kardiomiopatija i miokarditis; međutim, nije utvrđena njihova uzročna povezanost s kvetiapienom. U bolesnika u kojih se sumnja na kardiomiopatiju ili miokarditis treba ponovno procijeniti liječenje kvetiapienom.

Reakcije ustezanja:

Akutni simptomi ustezanja koji uključuju nesanicu, mučninu, glavobolju, proljev, povraćanje, omaglicu i razdražljivost, opisani su nakon naglog prekida uzimanja kvetiapina. Stoga se preporučuje postupno prekidanje uzimanja lijeka tijekom perioda od najmanje jednog do dva tjedna (vidjeti dio 4.8).

Stariji bolesnici s psihozom povezanom s demencijom:

Kvetiapin nije odobren za liječenje psihoze povezane s demencijom.

Približno trostruko povećanje rizika od nastanka cerebrovaskularnih štetnih događaja zabilježeno je u placebo kontroliranim randomiziranim ispitivanjima u populaciji oboljeloj od demencije, uz neke atipične antipsihotike. Mehanizam ovog povećanog rizika nije poznat. Povećanje rizika ne može se isključiti za druge antipsihotike ili druge populacije bolesnika. Kvetiapin se mora s oprezom primjenjivati u bolesnika s rizičnim faktorima za razvoj moždanog udara.

U meta-analizi atipičnih antipsihotika, zabilježen je povećani rizik od smrti kod starijih bolesnika oboljelih od psihoze povezane s demencijom u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je uzimala placebo. Međutim, u dva desetotjedna ispitivanja s kvetiapienom u kojem je placebo korišten kao kontrola, u istoj populaciji bolesnika (n=710; prosječna starost: 83 godine, raspon: 56-99 godina), incidencija smrtnih ishoda u skupini bolesnika koji su uzimali kvetiapien iznosila je 5,5% u usporedbi s 3,2% u skupini koja je primala placebo. U ovim ispitivanjima bolesnici su umrli od različitih uzroka koji su bili u skladu s očekivanjima za tu populaciju. Ovi podaci nisu ustanovili uzročno-posljedičnu vezu između liječenja kvetiapienom i smrti kod starijih bolesnika s demencijom.

Disfagija

Disfagija (vidjeti dio 4.8) je zabilježena tijekom liječenja kvetiapienom. Kvetiapin se mora s oprezom primjenjivati u bolesnika kod kojih postoji rizik za razvoj *aspiracijske upale pluća*.

Konstipacija i opstrukcija crijeva

Konstipacija predstavlja faktor rizika za opstrukciju crijeva. Konstipacija i opstrukcija crijeva prijavljene su kod primjene kvetiapina (vidjeti dio 4.8 *Nuspojave*). To uključuje i prijave smrtnih slučajeva u bolesnika izloženih povećanom riziku za opstrukciju crijeva, uključujući one koji istodobno primaju više lijekova koji smanjuju pokretljivost crijeva i/ili one koji možda ne prijavljuju simptome konstipacije. Bolesnike s opstrukcijom crijeva/ileusom treba zbrinjavati pomnim nadziranjem i hitnim liječenjem.

Venska tromboembolija (VTE)

Tijekom primjene antipsihotika zabilježeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE). Kod bolesnika koji se liječe antipsihoticima često su prisutni stečeni faktori rizika za nastanak VTE. Stoga se moraju prepoznati svi mogući faktori rizika za nastanak VTE prije i tijekom liječenja kvetiapienom te poduzeti preventivne mjere.

Pankreatitis

Pankreatitis je bio prijavljen u kliničkim ispitivanjima te nakon stavljanja lijeka u promet. U prijavama nakon stavljanja lijeka u promet, iako nisu svi slučajevi bili povezani s faktorima rizika, mnogi bolesnici su imali faktore za koje se zna da su povezani s pankreatitisom, kao što su povišeni trigliceridi (vidjeti dio 4.4), žučni kamenci, i konzumacija alkohola.

Dodatne informacije

Ograničeni su podaci o primjeni kvetiapina u kombinaciji s divalproeksom ili litijem u akutnom liječenju umjerenih do teških maničnih epizoda. Ipak, kombinirana primjena se dobro podnosila (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Podaci su pokazali aditivni učinak kombinacije u trećem tjednu liječenja.

Laktoza:

Seroquel XR tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom *Lapp* laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da kvetiapien prvenstveno djeluje na središnji živčani sustav, kvetiapien se mora s oprezom uzimati u kombinaciji s ostalim lijekovima koji djeluju na središnji živčani sustav, kao i s alkoholom.

Citokrom P450 (CYP) 3A4 je enzim koji je prvenstveno odgovoran za metaboliziranje kvetiapina posredovano citokromom P450.

U ispitivanju interakcija provedenom na skupini zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena kvetiapina (u dozi od 25 mg) s ketokonazolom, inhibitorom CYP3A4, uzrokovala je peterostruko do osmostruko povećanje površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme za kvetiapin (AUC; od engl. *Area Under Curve*). Na osnovi toga, kontraindicirana je istodobna uporaba kvetiapina s CYP3A4 inhibitorima. Također se ne preporuča konzumiranje soka od grejpa tijekom liječenja kvetiapienom.

U ispitivanju na bolesnicima s ciljem procjene farmakokinetike kvetiapina, primjenjenog u višekratnim dozama prije i za trajanja liječenja karbamazepinom (poznatim induktorom jetrenih enzima), istodobna primjena karbamazepina značajno je povećala klirens kvetiapina. Ovo povećanje klirensa smanjilo je sustavnu izloženost kvetiapiu (određenu preko AUC-a) i to na prosječno 13% izloženosti tijekom primjene samog kvetiapina; premda je kod nekih bolesnika ovaj učinak bio još izraženiji. Kao posljedica te interakcije, može doći do smanjenja koncentracije kvetiapina u plazmi, što može utjecati na djelotvornost liječenja kvetiapienom. Istodobnim uzimanjem kvetiapina i fenitoina (drugog induktora mikrosomskih enzima) značajno se povećao klirens kvetiapina za približno 450%. U bolesnika koji uzimaju induktore jetrenih enzima, liječenje kvetiapienom smije se započeti samo ako liječnik smatra da koristi od primjene kvetiapina premašuju rizike od prekida terapije induktorom jetrenih enzima. Važno je da se bilo kakva promjena u doziranju induktora provodi postepeno, te ako je neophodno, zamjeni s lijekom koji nije induktor (npr. natrijev valproat) (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetika kvetiapina nije se znatnije promijenila kad se uzimao istodobno s antidepresivom imipraminom (poznati inhibitor CYP2D6) ili fluoksetinom (poznati inhibitor CYP3A4 i CYP2D6).

Farmakokinetika kvetiapina nije se znatnije promijenila kad se uzimao istodobno s antipsihoticima risperidonom ili haloperidolom. Istodobna uporaba kvetiapina i tioridazina povećala je, međutim, klirens kvetiapina za približno 70%.

Farmakokinetika kvetiapina nije se promijenila nakon istodobne primjene s cimetidinom.

Farmakokinetika litija nije se promijenila kad se davao istodobno s kvetiapienom.

U šestotjednom randomiziranom ispitivanju u kojem se uspoređivala primjena litija i lijeka Seroquel XR naspram placebo i lijeka Seroquel XR u odraslih bolesnika s akutnom manijom, opažena je veća incidencija ekstrapiramidnih događaja (osobito tremora), somnolencije i povećanja tjelesne težine u skupini kojoj je dodavan litij u odnosu na skupinu kojoj je dodavan placebo (vidjeti dio 5.1).

Farmakokinetika natrijeva valproata i kvetiapina nije se izmijenila u klinički značajnome opsegu kad su se istodobno primjenjivali. Retrospektivna studija kod djece i adolescenata koji su primali valproat, kvetiapin ili oba lijeka, pokazala je veću incidenciju leukopenije i neutropenije u skupini koja je primala kombinaciju tih lijekova u odnosu na monoterapijske skupine.

Osnovna ispitivanja interakcija s često korištenim kardiovaskularnim lijekovima nisu provedena.

Oprez je nužan kada se kvetiapin primjenjuje istodobno s lijekovima za koje je poznato da uzrokuju neravnotežu elektrolita ili produljenje QT intervala.

Prijavljeni su lažno pozitivni rezultati u enzimskim imunotestovima na metadon i tricikličke antidepresive kod bolesnika koji su uzimali kvetiapin. Preporučuje se potvrda upitnih rezultata probirnih imunotestova prikladnom kromatografskom tehnikom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Prvo tromjesečje

Umjerena količina objavljenih podataka o izloženim trudnoćama (tj. između 300 i 1000 ishoda trudnoće), uključujući pojedinačne prijave i neka opservacijska ispitivanja, ne ukazuju na povećan rizik od

malformacija uzrokovanih liječenjem. Međutim, na temelju svih dostupnih podataka ne može se donijeti konačan zaključak. Istraživanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Stoga se kvetiapin u trudnoći smije primjenjivati samo ako koristi liječenja opravdavaju moguće rizike.

Treće tromjesečje

Kod novorođenčadi izložene antipsihoticima (uključujući i kvetiapin) tijekom trećeg trimestra trudnoće postoji rizik od nuspojava uključujući ekstrapiramidne i/ili simptome ustezanja koji mogu varirati u težini i trajanju nakon poroda. Prijavljeni su agitacija, hipertoničnost, hipotoničnost, tremor, somnolencija, respiratorni distres, ili poremećaj hranjenja. Stoga se novorođenčad mora pomno nadzirati.

Dojenje

Na temelju vrlo ograničenih podataka iz objavljenih izvješća o izlučivanju kvetiapina u majčino mlijeko, čini se da je izlučivanje kvetiapina nakon primjene terapijskih doza nedosljedno. Zbog nedostatka robusnih podataka, odluku o tome hoće li se prekinuti dojenje ili terapija Seroquelom XR treba donijeti uzimajući u obzir koristi dojenja za dijete i koristi liječenja za ženu.

Plodnost

Učinci kvetiapina na plodnost ljudi nisu ocijenjeni. U štakora su primijećeni učinci povezani s povećanim razinama prolaktina, ali oni nemaju izravnog značaja za ljude (vidjeti dio 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Obzirom na primarni učinak kvetiapina na središnji živčani sustav, kvetiapin može ometati aktivnosti koje zahtijevaju mentalnu pozornost. Stoga se bolesnicima ne savjetuje upravljanje vozilima ili rad sa strojevima, prije nego što se ustanovi individualna podložnost lijeku.

4.8 Nuspojave

Najčešće zabilježene nuspojave koje izaziva kvetiapin ($\geq 10\%$) su: somnolencija, omaglica, glavobolja, suha usta, simptomi ustezanja (prekida primjene lijeka), porast razine triglicerida u serumu, porast razine ukupnog kolesterola (pretežno LDL kolesterola), smanjenje razine HDL kolesterola, povećanje tjelesne težine, smanjenje razine hemoglobina i ekstrapiramidni simptomi.

Incidencija nuspojava, povezanih s liječenjem kvetiapinom, navedena je u sljedećoj tablici (Tablica 1) u obliku koji je preporučila radna skupina *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS III Working Group) godine 1995.

Tablica 1 Nuspojave povezane s liječenjem kvetiapinom

Učestalost nuspojava klasificirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1\,000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	smanjena razina hemoglobina ²²	leukopenija ^{1, 28} , smanjen broj neutrofila, povećana razina eozinofila ²⁷	trombocitopenija, anemija, smanjen broj trombocita ¹³	agranulocitoza ²⁶		neutropenija ¹

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			preosjetljivost (uključujući alergijske kožne reakcije)		anafilaktička reakcija ⁵	
<i>Endokrini poremećaji</i>		hiperprolaktinemija ¹⁵ , smanjenja razine ukupnog T ₄ ²⁴ , smanjenja razine slobodnog T ₄ ²⁴ , smanjenja razine ukupnog T ₃ ²⁴ , povećanja razine TSH ²⁴	smanjenja razine slobodnog T ₃ ²⁴ , hipotireoza ²¹		neodgovarajuće izlučivanje antidiuretskog hormona	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	povećanja razine triglicerida u serumu ^{10, 30} povećanja razine ukupnog kolesterola (prvenstveno LDL kolesterola) ^{11, 30} smanjenja razine HDL kolesterola ^{17, 30} , povećanje tjelesne težine ^{8, 30}	pojačan apetit, povećanje razine glukoze u krvi do hiperglikemijskih razina ^{6, 30}	hiponatrijemija ¹⁹ , šećerna bolest ^{1, 5}	metabolički sindrom ²⁹	egzacerbacija postojeće šećerne bolesti	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		neuobičajeni snovi i noćne more, suicidalne misli i suicidalno ponašanje ²⁰		somnambulizam i srodne reakcije poput govora u snu i poremećaja prehrane povezanog sa spavanjem		
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	omaglica ^{4, 16} , somnolencija ^{2, 16} , glavobolja, ekstrapiramidni simptomi ^{1, 21}	dizartriya	napadaj ¹ , sindrom nemirnih nogu, tardivna diskinezija ^{1, 5} , sinkopa ^{4, 16}			
<i>Srčani poremećaji</i>		tahikardija ⁴ , palpitacije ²³	produljenje QT intervala ^{1, 12, 18} bradikardija ³²			
<i>Poremećaji oka</i>		zamagljen vid				

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Krvožilni poremećaji		ortostatska hipotenzija ^{4, 16}		venska tromboembolija ¹		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja ²³	rinitis			
Poremećaji probavnog sustava	suha usta	konstipacija, dispepsija, povraćanje ²⁵	disfagija ⁷	pankreatitis ¹ , opstrukcija crijeva/ileus		
Poremećaji jetre i žuči		povećanja razine alanin aminotransferaze (ALT) u serumu ³ , povećanja razine gama-GT ³	povećanja razine aspartat aminotransferaze (AST) u serumu ³	žutica ⁵ , hepatitis		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva					angioedem ⁵ , Stevens-Johnsonov sindrom ⁵	toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva					rabdomioliza	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			retencija mokraće			
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje						sindrom ustezanja kod novorođenčadi ³¹
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			seksualna disfunkcija	prijapizam, galaktoreja, oticanje dojki, menstrualni poremećaj		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	simptomi ustezanja (prekida primjene lijeka) ^{1, 9}	blaga astenija, periferni edem, razdražljivost, pireksija		neuroleptički maligni sindrom ¹ , hipotermija		
Pretrage				povećanja razine kreatin fosfokinaze u krvi ¹⁴		

1. Vidjeti dio 4.4.

2. Do pojave somnolencije obično dolazi tijekom prva dva tjedna uzimanja lijeka i općenito prolazi tijekom daljnjeg uzimanja kvetiapina.
3. Asimptomatske povećane vrijednosti (pomak sa normalnih na $>3X$ ULN u bilo kojem trenutku) serumskih transaminaza (ALT, AST) ili gama-GT primijećene su u nekih bolesnika koji su uzimali kvetiapin. Ta su povećanja obično reverzibilna tijekom daljnjeg uzimanja kvetiapina.
4. Kao što je slučaj i s ostalim antipsihoticima koji blokiraju aktivnost alfa 1 adrenergičnih receptora, kvetiapin može često izazvati ortostatsku hipotenziju, povezanu s omaglicom, tahikardijom te u nekih bolesnika, sa sinkopom, posebice tijekom razdoblja početne titracije doze lijeka (vidjeti dio 4.4).
5. Izračun učestalosti ovih nuspojava je temeljen samo na osnovu podataka iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet za formulaciju tableta kvetiapina s trenutnim oslobađanjem djelatne tvari.
6. Barem jednom izmjerena vrijednost glukoze u krvi natašte ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L), ili barem jednom izmjerena vrijednost glukoze u krvi nakon uzimanja obroka ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L).
7. Povećanje stope disfagije uzrokovane kvetiapienom u odnosu na placebo je primijećeno samo u kliničkim ispitivanjima u liječenju bipolarnе depresije.
8. Temeljeno na $> 7\%$ povećanju tjelesne težine u odnosu na početnu vrijednost. Pojavljuje se naročito u prvim tjednima liječenja u odraslih.
9. U akutnim placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su procjenjivala simptome koji nastaju nakon prekidanja monoterapije kvetiapienom, najčešće su opaženi sljedeći simptomi ustezanja: nesanica, mučnina, glavobolja, proljev, povraćanje, omaglica i razdražljivost. Incidencija ovih reakcija je značajno smanjena tjedan dana nakon prestanka uzimanja lijeka.
10. Barem jednom izmjerena vrijednost triglicerida ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (bolesnici ≥ 18 godina starosti) ili ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (bolesnici < 18 godina starosti).
11. Barem jednom izmjerena vrijednost kolesterola ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (bolesnici ≥ 18 godina starosti) ili ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (bolesnici < 18 godina starosti). Povećanje LDL kolesterola od ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L) bilo je vrlo često zabilježeno. Srednja vrijednost promjene među bolesnicima koji su imali ovo povećanje je bila 41,7 mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).
12. Vidjeti tekst niže.
13. Barem jednom izmjerena vrijednost trombocita $\leq 100 \times 10^9/L$
14. Temeljeno na prijavama štetnog događaja porasta kreatin fosfokinaze u krvi u kliničkim ispitivanjima, a koji nisu povezani s neuroleptičkim malignim sindromom.
15. Razina prolaktina (bolesnici > 18 godina) u bilo kojem trenutku: $> 20\mu\text{g/L}$ ($> 869,56$ pmol/L) muškarci; $> 30\mu\text{g/L}$ ($> 1304,34$ pmol/L) žene.
16. Može uzrokovati padove.
17. HDL kolesterol u bilo kojem trenutku: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) muškarci; < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) žene
18. Incidencija bolesnika koji imaju QT pomak od < 450 milisekundi do ≥ 450 milisekundi s povećanjem od ≥ 30 milisekundi. U placebo kontroliranim ispitivanjima s kvetiapienom srednja vrijednost promjene i incidencija bolesnika koji imaju klinički značajan pomak je slična između kvetiapina i placeboa.
19. Barem jednom izmjeren pomak sa > 132 mmol/L na ≤ 132 mmol/L.
20. Slučajevi suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja su prijavljeni za vrijeme terapije kvetiapienom ili ubrzo nakon prestanka liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).
21. Vidjeti dio 5.1
22. Sniženje razine hemoglobina na ≤ 13 g/dL (8.07 mmol/L) za muškarce, te na ≤ 12 g/dL (7.45 mmol/L) za žene, barem jednom, se pojavilo u 11 % bolesnika koji su uzimali kvetiapin u svim studijama uključujući i produžetke otvorenog tipa. Kod ovih bolesnika, srednja vrijednost maksimalnog smanjenja hemoglobina u bilo kojem trenutku je bila -1.50 g/dL.
23. Ovi slučajevi su se često pojavljivali uz postojeću tahikardiju, omaglicu, ortostatsku hipotenziju, i/ili podležeću srčanu/respiratornu bolest.
24. Temeljeno na pomaku sa normalnih početnih vrijednosti na potencijalno klinički važne vrijednosti u bilo kojem trenutku tijekom primjene lijeka u svim ispitivanjima. Pomaci u ukupnom T_4 , slobodnom T_4 , ukupnom T_3 i slobodnom T_3 su definirani kao $< 0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/L), i pomak u TSH je > 5 mIU/L u bilo kojem trenutku.
25. Temeljeno na povećanoj stopi povraćanja kod starijih bolesnika (≥ 65 godina).
26. Na temelju pomaka u neutrofilima sa $\geq 1,5 \times 10^9/L$ na početku liječenja na $< 0,5 \times 10^9/L$ u bilo kojem trenutku za vrijeme liječenja i na temelju bolesnika s teškom neutropenijom ($< 0,5 \times 10^9/L$) i infekcijom tijekom svih kliničkih ispitivanja kvetiapina (vidjeti dio 4.4).
27. Temeljeno na pomaku sa normalnih početnih vrijednosti na potencijalno klinički važne vrijednosti u bilo kojem trenutku tijekom primjene lijeka u svim ispitivanjima. Pomaci u eozinofilima su definirani kao $> 1 \times 10^9$ stanica/L u bilo kojem trenutku.
28. Temeljeno na pomaku sa normalnih početnih vrijednosti na potencijalno klinički važne vrijednosti u bilo kojem trenutku tijekom primjene lijeka u svim ispitivanjima. Pomaci u leukocitima su definirani kao $\leq 3 \times 10^9$ stanica/L u bilo kojem trenutku.

29. Temeljeno na prijavama štetnog događaja metaboličkog sindroma iz svih kliničkih ispitivanja s kvetiapiinom.
30. Kod nekih bolesnika, u kliničkim studijama primijećena su pogoršanja više od jednog metaboličkog faktora – težine, glukoze u krvi i lipida (vidjeti dio 4.4).
31. Vidjeti dio 4.6.
32. Može se javiti na početku ili ubrzo nakon početka liječenja i biti praćena hipotenzijom i/ili sinkopom. Učestalost se temelji na prijavama bradikardije i povezanih događaja u svim kliničkim ispitivanjima s kvetiapiinom.

Pri terapijskoj primjeni neuroleptika zabilježeni su slučajevi produljenja QT-intervalu, ventrikularnih aritmija, iznenadne neobjašnjive smrti, srčanog zastoja i aritmije poznate pod nazivom „torsades de pointes“. Navedeni učinci se smatraju svojstvenima svim lijekovima ove farmakološke skupine (učinak klase), a ne nekom njezinom pojedinačnom predstavniku.

Pedijatrijska populacija

Prethodno opisane nuspojave, koje su bile zabilježene u odraslih potrebno je uzeti u obzir i kod djece i adolescenata. U sljedećoj tablici su prikazane nuspojave koje su se u djece i adolescenata (10-17 godina) javljale s većom učestalošću nego u odraslih i nuspojave koje nisu zabilježene u odraslih.

Tablica 2 Nuspojave u djece i adolescenata povezane s liječenjem kvetiapiinom koje se javljaju s većom učestalošću nego u odraslih ili koje nisu zabilježene u odrasloj populaciji

Učestalost nuspojava klasificirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Organski sustav	Vrlo često	Često
Endokrini poremećaji	povećanja razine prolaktina ¹	
Poremećaji metabolizma i prehrane	pojačan apetit	
Poremećaji živčanog sustava	ekstrapiramidni simptomi ^{3, 4}	sinkopa
Krvožilni poremećaji	povišenja krvnog tlaka ²	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		rinitis
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		razdražljivost ³

1. Razina prolaktina (bolesnici < 18 godina) u bilo kojem trenutku: > 20 µg/L (> 869,56 pmol/L) muškarci; > 26 µg/L (> 1130,428 pmol/L) žene. Manje od 1% bolesnika je imalo povećanje razine prolaktina > 100 µg/L.
2. Temeljeno na pomacima iznad klinički značajnog praga (preuzeto iz „National Institutes of Health criteria“) ili povećanju od > 20 mmHg za sistolički ili > 10 mmHg za dijastolički krvni tlak u bilo koje vrijeme u dva akutna (3-6 tjedana) placebo kontrolirana klinička ispitivanja u djece i adolescenata.
3. Napomena: Učestalost je u skladu s onom primijećenom u odraslih, ali u djece i adolescenata nuspojave mogu biti povezane s drugačijim kliničkim implikacijama u usporedbi s odraslima.
4. Vidjeti dio 5.1.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Općenito, prijavljeni znaci i simptomi su bili rezultat prenaplašenih poznatih farmakoloških učinaka djelatne tvari, tj. omamljenost i sedacija, tahikardija i hipotenzija.

Predoziranje može dovesti do produljenja QT-intervalu, napadaja, stanja status epilepticus, rabdomiolize, respiratorne depresije, retencije urina, konfuzije, delirija, i/ili agitacije, kome i smrti.

Bolesnici s postojećom teškom kardiovaskularnom bolesti mogu biti pod povećanim rizikom od učinaka predoziranja (vidjeti dio 4.4, Ortostatska hipotenzija).

Zbrinjavanje predoziranja

Nema specifičnog antidota za kvetiapin. U slučajevima teških znakova trovanja potrebno je uzeti u obzir mogućnost unosa više različitih lijekova te se preporučuju mjere intenzivne skrbi, uključivši uspostavu i održavanje prohodnosti dišnih putova, osiguranje primjerene oksigenacije i ventilacije te praćenje i potporne mjere kardiovaskularnom sustavu.

Na temelju objavljene literature, bolesnici s delirijem i agitacijom, koji imaju jasan antikolinergički sindrom, mogu biti liječeni fizostigminom, 1-2 mg (pod kontinuiranim EKG-a). To se ne preporučuje kao standardno liječenje, zbog potencijalnog negativnog učinka fizostigmina na srčanu provodljivost. Fizostigmin se može primijeniti ukoliko nema EKG aberacija. Fizostigmin se ne smije primjenjivati u slučaju disritmija, bilo kojeg stupnja srčanog bloka ili proširenja QRS intervala.

Premda prevencija apsorpcije u slučaju predoziranja nije ispitivana, ispiranje želuca u slučaju jakih trovanja može biti indicirano, te ga po mogućnosti valja obaviti unutar prvog sata od ingestije. Potrebno je razmotriti i primjenu aktivnog ugljena.

U slučaju predoziranja kvetiapiinom, refraktornu hipotenziju potrebno je liječiti prikladnim mjerama, kao što su davanje tekućine intravenski i/ili simpatomimetici. Adrenalin i dopamin moraju se izbjegavati, budući da beta stimulacija može pogoršati hipotenziju u uvjetima alfa blokade uzrokovane kvetiapiinom.

Bolesnika se mora pažljivo i stalno nadzirati do njegova oporavka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antipsihotici; diazepini, oksazepini i tiazepini
ATK oznaka: N05A H04

Mehanizam djelovanja:

Kvetiapin je atipični antipsihotik. Kvetiapin i aktivni metabolit u ljudskoj plazmi, N-dealkil kvetiapin, djeluju na široki raspon neurotransmiterskih receptora. Kvetiapin i N-dealkil kvetiapin pokazuju afinitet za moždane serotoninске (5HT₂) receptore i dopaminske D₁ i D₂ receptore. Upravo ta kombinacija antagonizma između receptora, s većom selektivnosti prema 5HT₂ naspram D₂ receptora, vjeruje se, pridonosi kliničkim antipsihotičnim svojstvima i slabijim ekstrapiramidnim nuspojavama (EPS) Seroquela u usporedbi s tipičnim antipsihoticima. Kvetiapin i norkvetiapin nemaju značajnijeg afiniteta za receptore benzodiazepina, ali pokazuju visok afinitet za histaminergičke i adrenergičke α₁-receptore, umjeren afinitet za adrenergičke α₂-receptore te umjeren do visok afinitet za nekoliko muskarinskih receptora. Moguće je da inhibicija noradrenalinškog prijenosnika i djelomičan agonistički učinak norkvetiapina na mjesta 5HT_{1A} receptora pridonosi terapijskoj djelotvornosti Seroquela XR kao antidepresiva.

Farmakodinamički učinci:

Kvetiapin je aktivan u testovima za antipsihotičku aktivnost, npr. u uvjetovanom izbjegavanju. Također blokira aktivnost dopaminskih agonista, što se određuje elektrofiziološki ili promjenama u ponašanju, te povisuje koncentraciju dopaminskih metabolita - neurokemijskih pokazatelja blokade D₂ receptora.

U nekliničkim ispitivanjima prediktivnim za ekstrapiramidne simptome (EPS), kvetiapin za razliku od tipičnih antipsihotika ima atipični profil. Kvetiapin ne dovodi do preosjetljivosti dopaminskih D₂ receptora nakon kronične primjene. Kvetiapin izaziva samo blagu katalepsiju u dozama koje učinkovito blokiraju dopaminske D₂ receptore. Nakon kronične primjene, izazivanjem blokade depolarizacije mezolimbickih, ali ne i nigrostrijatalnih neurona koji sadrže dopamin, kvetiapin pokazuje selektivnost prema limbickom sustavu. Nakon akutne i kronične primjene, pokazalo se kako je odgovornost kvetiapina minimalna u nastanku distonije kod kapucin majmuna koji su bili haloperidol-senzibilizirani ili onih koji prethodno nisu bili izloženi lijeku (vidjeti dio 4.8).

Klinička djelotvornost:

Shizofrenija

Djelotvornost Seroquela XR u liječenju shizofrenije, pokazana je u jednom 6-tjednom, placebom kontroliranom ispitivanju, provedenom u bolesnika koji su udovoljavali DSM-IV (*The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) kriterijima za dijagnosticiranje shizofrenije, te u jednom aktivno kontroliranom ispitivanju koje se bavilo učincima prelaska klinički stabilnih, ambulantno liječenih bolesnika oboljelih od shizofrenije, sa Seroquel tableta s trenutnim oslobađanjem na Seroquel XR. Varijabla koja se u placebo kontroliranom ispitivanju smatrala primarnim ishodom, bila je promjena u završnoj u odnosu na ishodnu procjenu na PANSS ljestvici, odnosno promjena u ukupnom bodovnom rezultatu postignutom prije i nakon liječenja. U usporedbi s rezultatima u odnosu na placebo, primjena Seroquela XR u dnevnoj dozi od 400, 600 i 800 mg, bila je povezana sa statistički značajnim poboljšanjima simptoma psihoze. Učinak s primijenjenim dozama od 600 i 800 mg lijeka, bio je veći nego kod primjene doze od 400 mg. U 6-tjednom, aktivno kontroliranom ispitivanju, u kojem su proučavani učinci prelaska s jedne formulacije kvetiapina na drugu, varijablu koju se držalo primarnim ishodom činio je udio bolesnika u kojih se liječenje pokazalo nedjelotvornim, tj. bolesnika koji su zbog njegove nedjelotvornosti prestali uzimati lijek predviđen protokolom ispitivanja ili kod kojih se ukupni rezultat bodovanja na PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) ljestvici, postignut u razdoblju od nasumičnoga odabira do nekog od kontrolnih pregleda, povećao za 20% i više. U bolesnika u kojih se, zahvaljujući liječenju Seroquel tabletama primijenjenim u dozi od 400 do 800 mg, stanje klinički stabiliziralo, djelotvornost se održala i nakon prelaska na jednokratnu ekvivalentnu dnevnu dozu Seroquela XR.

U dugoročnom ispitivanju, provedenom na klinički stabilnim bolesnicima sa shizofrenijom u kojih se u terapiji održavanja koristio Seroquel XR 16 tjedana, spomenutim se lijekom relaps osnovne bolesti sprječavao učinkovitije negoli placebom. Nakon 6 mjeseci liječenja, procijenjeni rizik od relapsa osnovne bolesti u skupini liječenoj Seroquelom XR iznosio je 14,3%, a u bolesnika liječenih placebom 68,2%. Prosječna terapijska doza lijeka iznosila je 669 mg. Nije bilo dodatnih sigurnosnih pitanja povezanih s liječenjem Seroquelom XR u trajanju do 9 mjeseci (medijan 7 mjeseci). Posebice, pri dugotrajnom liječenju Seroquelom XR nisu porasle prijave štetnih događaja povezanih s EPS-om i povećanjem tjelesne težine.

Bipolarni poremećaj

U dva ispitivanja je Seroquel korišten kao monoterapija u liječenju umjerenih do teških maničnih epizoda. Pokazao je superiornu djelotvornost u odnosu na placebo u smanjenju simptoma manije u trećem i dvanaestom tjednu liječenja. U dodatnom trotjednom ispitivanju je Seroquel XR pokazao značajnu razliku u djelotvornosti u odnosu na placebo. Korištene su doze Seroquela XR u rasponu od 400 do 800 mg dnevno, a srednja je doza iznosila otprilike 600 mg dnevno. Ograničeni su podaci o korištenju Seroquela u kombinaciji s divalproksom ili litijem za akutno liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda tijekom tri i šest tjedana. Ipak, pokazalo se da se kombinirana terapija dobro podnosila. Podaci su pokazali

aditivan učinak kombinacije u trećem tjednu liječenja. Drugo provedeno ispitivanje nije pokazalo aditivni učinak tijekom šestog tjedna.

U kliničkom ispitivanju provedenom kod bolesnika koji pate od depresivnih epizoda u bipolarnom I poremećaju ili bipolarnom II poremećaju, dnevne doze od 300 mg Seroquela XR su pokazale superiornu djelotvornost u redukciji ukupnog MADRS (*Montgomery Åsberg Depression Rating Scale*) zbroja bodova u odnosu na placebo.

Provedena su četiri dodatna klinička ispitivanja, u trajanju od 8 tjedana, u kojima je kvetiapin primjenjivan kod bolesnika s umjerenim do teškim depresivnim epizodama u bipolarnom I poremećaju ili bipolarnom II poremećaju. Seroquel tablete s trenutnim oslobađanjem od 300 mg i 600 mg su se pokazale značajno superiornije od placeba u relevantnim mjerama ishoda: srednjem poboljšanju na MADRS ljestvici i odgovoru definiranom kao najmanje 50% poboljšanja u ukupnom MADRS zbroju bodova u odnosu na početni rezultat. Nije bilo razlike u veličini učinka između bolesnika koji su dobivali 300 mg kvetiapina s trenutnim oslobađanjem u usporedbi s onima kojima su davane doze od 600 mg.

U nastavku dvaju navedenih ispitivanja, pokazano je da je, kod bolesnika koji su imali klinički odgovor na Seroquel 300 ili 600 mg tablete s trenutnim oslobađanjem, dugotrajno liječenje u usporedbi s placebom djelotvorno u liječenju simptoma depresije, ali ne i simptoma manije.

Provedena su dva ispitivanja u kojima se procjenjivao kvetiapin korišten u kombinaciji sa stabilizatorima raspoloženja u svrhu sprječavanja ponovne pojave bolesti, u bolesnika s maničnim, depresivnim ili mješovitim epizodama. Kombinacija kvetiapina se pokazala superiornijom u odnosu na monoterapiju stabilizatorima raspoloženja u povećanju vremena do ponovnih pojava bilo koje epizode (manične, mješovite ili depresivne). Kvetiapin je davan kao kombinirana terapija s litijem ili valproatom dvaput dnevno u ukupnoj dozi od 400 mg do 800 mg na dan.

U šestotjednom randomiziranom ispitivanju u kojem se uspoređivala primjena litija i lijeka Seroquel XR naspram placeba i lijeka Seroquel XR u odraslih bolesnika s akutnom manijom, razlika u srednjoj vrijednosti poboljšanja rezultata na YMRS (*Young Mania Rating Scale*) ljestvici između skupine kojoj je dodavan litij i skupine kojoj je dodavan placebo iznosila je 2,8 bodova, a razlika u postotku bolesnika koji su odgovorili na liječenje (što je definirano kao poboljšanje za 50% od početnog rezultata na YMRS ljestvici) iznosila je 11% (79% u skupini kojoj je dodavan litij naspram 68% u skupini kojoj je dodavan placebo).

U jednom dugoročnom ispitivanju (do dvije godine liječenja), u kojoj je evaluirano sprječavanje ponovne pojave u bolesnika s maničnim, depresivnim ili mješovitim epizodama, kvetiapin je bio superiorniji u odnosu na placebo u povećanju vremena do ponovne pojave bilo koje epizode poremećaja raspoloženja (manične, mješovite ili depresivne) kod bolesnika s bipolarnim poremećajem tipa I. Broj bolesnika s epizodom poremećaja raspoloženja iznosio je 91 (22,5%) u kvetiapin skupini, 208 (51,5%) u placebo skupini i 95 (26,1%) u skupini koja je liječena litijem. Kada se u bolesnika kod kojih je došlo do odgovora na kvetiapin uspoređivao nastavak liječenja kvetiapienom s prelaskom na liječenje litijem, rezultati su pokazali da prelazak na liječenje litijem čini se nije povezan s produženjem vremena do ponovne pojave epizode poremećaja raspoloženja.

Velike depresivne epizode u velikom depresivnom poremećaju

Dva kratkoročna ispitivanja (6 tjedana) su uključivala bolesnike koji su pokazali neodgovarajući odgovor na najmanje jedan antidepresiv. Seroquel XR 150 mg i 300 mg/dnevno, primijenjen kao dodatna terapija uz postojeću terapiju antidepresivima (amitriptilin, bupropion, citalopram, duloksetin, escitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin ili venlafaksin), je pokazao superiornost u odnosu na monoterapiju antidepresivima u smanjenju depresivnih simptoma mjerenih prema poboljšanju u ukupnom rezultatu po Montgomery-Åsbergovoj ljestvici težine depresije (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)) - srednja promjena LS-a (od eng. *Least Square*) u odnosu na placebo od 2-3,3 boda.

Dugoročna djelotvornost i sigurnost primjene u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem nije ispitivana kao dodatna terapija, međutim dugoročna djelotvornost i sigurnost primjene su ispitivane kod odraslih bolesnika kao monoterapija (vidjeti niže).

Sljedeća ispitivanja provedena su sa Seroquelom XR kao monoterapijom, ali Seroquel XR je indiciran za uporabu samo kako dodatna terapija:

U tri od četiri kratkoročna monoterapijska ispitivanja (do 8 tjedana) u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem, Seroquel XR 50 mg, 150 mg i 300 mg/dnevno je pokazao superiornu djelotvornost u odnosu na placebo pri smanjenju depresivnih simptoma mjerenih prema poboljšanju u ukupnom rezultatu po Montgomery-Asbergovoj ljestvici težine depresije (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)) - srednja promjena LS-a u odnosu na placebo od 2-4 boda.

U monoterapijskom ispitivanju otvorenog tipa za prevenciju relapsa, bolesnici s depresivnim epizodama stabilizirani na terapiji Seroquelom XR tijekom najmanje 12 tjedana bili su randomizirani u skupinu koja je uzimala Seroquel XR jednom dnevno, ili u skupinu koja je uzimala placebo, tijekom 52 tjedna. Srednja doza Seroquela XR tijekom faze randomizacije bila je 177 mg/dnevno. Incidencija relapsa u ispitanika koji su uzimali Seroquel XR je bila 14,2%, a kod bolesnika koji su uzimali placebo 34,4%.

U kratkoročnom ispitivanju (9 tjedana) starijih nedementnih bolesnika (66 do 89 godina) s velikim depresivnim poremećajem, Seroquel XR fleksibilno doziran u rasponu od 50 mg do 300 mg/dnevno je pokazao superiornu djelotvornost u odnosu na placebo pri smanjenju depresivnih simptoma mjerenih prema poboljšanju u ukupnom rezultatu po Montgomery-Asbergovoj ljestvici težine depresije (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)) - srednja promjena LS-a u odnosu na placebo - 7.54 boda. U ovom ispitivanju bolesnici randomizirani u skupinu sa Seroquelom XR primali su 50 mg/dnevno prvi, drugi i treći dan, a doza se mogla povećati na 100 mg/dnevno četvrti dan, na 150 mg/dnevno osmi dan i do 300 mg/dnevno ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti. Srednja doza Seroquela XR bila je 160 mg/dnevno. Osim incidencije ekstrapiramidnih simptoma (vidjeti dio 4.8 i "*Klinička sigurnost*" niže), podnošljivost Seroquela XR primijenjenog jednom dnevno u starijih bolesnika usporediva je s onom uočenom kod odraslih (18 – 65 godina). Udio randomiziranih bolesnika starijih od 75 godina bio je 19%.

Klinička sigurnost

U kratkoročnim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima shizofrenije i bipolarne manije skupna incidencija ekstrapiramidnih simptoma bila je slična placebo (shizofrenija: 7,8% za kvetiapin i 8,0% za placebo; bipolarna manija: 11,2% za kvetiapin i 11,4% za placebo). Veće stope ekstrapiramidnih simptoma uočene su u bolesnika liječenih kvetiapiinom u usporedbi s onima liječenima placebo u kratkoročnim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima u velikom depresivnom poremećaju i bipolarnoj depresiji. U kratkoročnim, placebo kontroliranim ispitivanjima bipolarne depresije skupna incidencija ekstrapiramidnih simptoma bila je 8,9% za kvetiapin u odnosu na 3,8% za placebo. U kratkoročnim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima monoterapije u velikom depresivnom poremećaju skupna incidencija ekstrapiramidnih simptoma je bila 5,4% za Seroquel XR i 3,2% za placebo. U kratkoročnim, placebo kontroliranim monoterapijskim kliničkim ispitivanjima kod starijih bolesnika sa velikim depresivnim poremećajem, skupna incidencija ekstrapiramidnih simptoma je bila 9,0% za Seroquel XR i 2,3% za placebo. I u bipolarnoj depresiji i velikom depresivnom poremećaju incidencija pojedinih štetnih događaja (npr. akatizija, ekstrapiramidni poremećaj, tremor, diskinezija, distonija, nemir, nevoljne mišićne kontrakcije, psihomotorna hiperaktivnost i mišićna rigidnost) nisu prelazile 4% niti u jednoj terapijskoj skupini.

U kratkoročnim, placebo kontroliranim ispitivanjima (u rasponu od 3 do 8 tjedana) sa fiksnim dozama (50 mg/dan do 800 mg/dan), srednja vrijednost povećanja težine bolesnika liječenih kvetiapiinom je varirala od 0,8 kg za dnevnu dozu od 50 mg do 1,4 kg za dnevnu dozu od 600 mg (s nižim prirastom za dnevnu dozu od 800 mg), u usporedbi s 0,2 kg u bolesnika koji su primali placebo. Postotak bolesnika liječenih kvetiapiinom koji su dobili $\geq 7\%$ tjelesne težine varira od 5,3% za dnevnu dozu od 50 mg do

15,5% za dnevnu dozu od 400 mg (s nižim prirastom za dnevne doze od 600 i 800 mg), u usporedbi s 3,7% za bolesnike koji su primali placebo.

Šestotjedno randomizirano ispitivanje u kojem se uspoređivala primjena litija i lijeka Seroquel XR naspram placeba i lijeka Seroquel XR u odraslih bolesnika s akutnom manijom, ukazalo je na to da kombinacija lijeka Seroquel XR i litija uzrokuje više štetnih događaja (63% naspram 48% kod primjene lijeka Seroquel XR u kombinaciji s placebom). Rezultati sigurnosti primjene pokazali su veću incidenciju ekstrapiramidnih simptoma, koji su prijavljeni u 16,8% bolesnika u skupini kojoj je dodavan litij i u 6,6% bolesnika u skupini kojoj je dodavan placebo, od kojih je većina obuhvaćala tremor, prijavljen u 15,6% bolesnika u skupini kojoj je dodavan litij i u 4,9% bolesnika u skupini kojoj je dodavan placebo. Incidencija somnolencije bila je veća u skupini koja je primala Seroquel XR s litijem (12,7%) nego u skupini koja je primala Seroquel XR s placebom (5,5%). Osim toga, veći postotak bolesnika u skupini kojoj je dodavan litij (8,0%) imao je povećanje tjelesne težine ($\geq 7\%$) na kraju liječenja u usporedbi s bolesnicima u skupini kojoj je dodavan placebo (4,7%).

Dugoročnija ispitivanja za prevenciju relapsa imala su i razdoblje otvorenog tipa (u rasponu od 4 do 36 tjedana) tijekom kojeg su bolesnici liječeni kvetiapiinom, nakon čega je slijedilo razdoblje randomiziranog povlačenja u kojem su ispitanici randomizirani u skupine s kvetiapiinom ili placebom. Za bolesnike koji su randomizirani u skupinu s kvetiapiinom srednji dobitak na težini tijekom razdoblja ispitivanja otvorenog tipa bio je 2,56 kg, a do 48. tjedna randomizacijskog razdoblja srednji dobitak na težini bio je 3,22 kg u usporedbi s početnim vrijednostima otvorenog razdoblja ispitivanja. Za bolesnike koji su randomizirani u skupinu s placebom srednji dobitak na težini tijekom otvorenog razdoblja ispitivanja bio je 2,39 kg, a do 48. tjedna randomizacijskog razdoblja srednji dobitak na težini bio je 0,89 kg u usporedbi s početnim vrijednostima otvorenog razdoblja ispitivanja.

U placebom kontroliranim ispitivanjima starijih bolesnika s psihozom koja je povezana s demencijom, incidencija cerebrovaskularnih štetnih događaja na 100 bolesnik-godina nije bila viša u bolesnika liječenih kvetiapiinom u odnosu na bolesnike koji su dobivali placebo.

U svim kratkoročnim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima je Seroquel primjenjivan kao monoterapija, incidencija najmanje jedne pojave pomaka do broja neutrofila nižeg od $1,5 \times 10^9/L$, kod bolesnika koji su prije početka liječenja imali broj neutrofila $\geq 1,5 \times 10^9/L$, je bila 1,9% u skupini bolesnika koji su liječeni kvetiapiinom u usporedbi s 1,5% kod bolesnika liječenih placebom. Incidencija pomaka na $>0,5$ - $<1,0 \times 10^9/L$ je bila jednaka (0,2%) kod bolesnika liječenih kvetiapiinom kao i kod bolesnika liječenih placebom. U svim kliničkim ispitivanjima (placebom kontroliranim, otvorenim ispitivanjima, ispitivanjima s aktivnim lijekom komparatorom) kod bolesnika koji su prije početka liječenja imali broj neutrofila $\geq 1,5 \times 10^9/L$, incidencija najmanje jedne pojave pomaka do broja neutrofila nižeg od $<1,5 \times 10^9/L$ je bila 2,9% i na $<0,5 \times 10^9/L$ je bila 0,21% kod bolesnika liječenih kvetiapiinom.

Liječenje kvetiapiinom je povezano s o dozi ovisnim smanjenjem razine hormona štitnjače. Incidencije pomaka u TSH su bile 3,2% za kvetiapiin te 2,7% za placebo. Incidencija recipročnih, potencijalno klinički značajnih pomaka za T3 ili T4 i TSH u ovim ispitivanjima je bila rijetka, i zapažene promjene u razinama hormona štitnjače nisu bile povezane s klinički simptomatskim hipotireoidizmom. Smanjenje ukupnog i slobodnog T4 je bilo maksimalno unutar prvih šest tjedana liječenja kvetiapiinom, bez daljnjeg smanjenja tijekom dugoročnog liječenja. U oko 2/3 slučajeva, prestanak liječenja kvetiapiinom je bio povezan sa obratom učinka na ukupni i slobodni T4, bez obzira na duljinu liječenja.

Katarakta / zamućenje leće

U kliničkom ispitivanju u kojem je procjenjivan kataraktogeni potencijal Seroquela (200-800 mg/dan) u odnosu na risperidon (2-8 mg/dan) kod bolesnika sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem, postotak bolesnika sa povećanim stupnjem zamućenja leće nije bio viši sa Seroquelom (4%) u usporedbi sa risperidonom (10%) kod bolesnika s barem 21 mjesecom izloženosti.

Pedijatrijska populacija

Klinička djelotvornost

U 3-tjednom placebo kontroliranom ispitivanju ispitivana je djelotvornost i sigurnost primjene Seroquela u liječenju manije (n=284 bolesnika iz SAD-a, 10-17 godina). Otprilike 45% populacije bolesnika je imalo dodatno dijagnosticiran ADHD (od engl. Attention deficit hyperactivity disorder, *hrv.* Poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću). Dodatno je provedeno 6-tjedno placebo kontrolirano ispitivanje u liječenju shizofrenije (n=222 bolesnika, 13-17 godina). U oba ispitivanja, isključeni su bolesnici s poznatim nedostatkom odgovora na Seroquel. Liječenje Seroquelom započeto je dozom od 50 mg dnevno, drugi dan doza je povišena na 100 mg dnevno te je dalje titrirana povećanjem od 100 mg na dan, primijenjeno dva ili tri puta dnevno do ciljane doze (manija 400-600 mg dnevno; shizofrenija 400-800 mg dnevno).

U ispitivanju, u kojem su sudjelovali bolesnici s manijom, razlika u srednjoj vrijednosti promjene (određeno metodom najmanjih kvadrata – engl. LS – *least squares*) u odnosu na početnu vrijednost ukupnog rezultata bodovanja YMRS (Young Mania Rating Scale) ljestvice (djelatna tvar minus placebo) bila je -5,21 za Seroquel 400 mg dnevno i -6,56 za Seroquel 600 mg dnevno. Stopa odgovora (YMRS poboljšanje $\geq 50\%$) bila je 64% za Seroquel 400 mg dnevno, 58% za 600 mg dnevno i 37% za placebo.

U ispitivanju, u kojem su sudjelovali bolesnici sa shizofrenijom, razlika u LS srednjoj vrijednosti promjene u odnosu na početnu vrijednost ukupnog rezultata bodovanja PANSS ljestvice (djelatna tvar minus placebo) bila je -8,16 za Seroquel 400 mg dnevno i -9,29 za Seroquel 800 mg dnevno. Niti niža doza (400 mg dnevno), niti viša doza (800 mg dnevno) kvetiapina nisu bile superiornije placebo uzimajući u obzir postotak bolesnika kod kojih je došlo do odgovora na liječenje, definiran kao $\geq 30\%$ -tno smanjenje od početne vrijednosti ukupnog rezultata PANSS ljestvice.

I kod bolesnika s manijom i sa shizofrenijom više doze rezultirale su brojčano nižom stopom odgovora.

U trećem kratkoročnom, placebo kontroliranom ispitivanju monoterapije lijekom Seroquel XR u djece i adolescenata (u dobi od 10-17 godina) s bipolarnom depresijom, nije dokazana djelotvornost.

Nisu dostupni podaci o održanju učinka ili sprječavanju ponovnih pojava epizoda u ovoj dobnoj skupini.

Klinička sigurnost

U prethodno opisanim kratkoročnim pedijatrijskim ispitivanjima kvetiapina stope ekstrapiramidnih simptoma u aktivno liječenim skupinama u odnosu na skupine koje su primale placebo bile su sljedeće: 12,9% naspram 5,3% u ispitivanju u shizofreniji, 3,6% naspram 1,1% u ispitivanju u bipolarnoj maniji te 1,1% naspram 0% u ispitivanju u bipolarnoj depresiji. Stope porasta tjelesne težine za $\geq 7\%$ od početne vrijednosti tjelesne težine u aktivno liječenim skupinama u odnosu na skupine koje su primale placebo bile su sljedeće: 17% naspram 2,5% u ispitivanjima u shizofreniji i bipolarnoj maniji te 12,5% naspram 6% u ispitivanju u bipolarnoj depresiji. Stope događaja povezanih sa samoubojstvom u aktivno liječenim skupinama u odnosu na skupine koje su primale placebo bile su sljedeće: 1,4% naspram 1,3% u ispitivanju u shizofreniji, 1,0% naspram 0% u ispitivanju u bipolarnoj maniji te 1,1% naspram 0% u ispitivanju u bipolarnoj depresiji. Tijekom produljene faze praćenja nakon liječenja u ispitivanju u bipolarnoj depresiji, zabilježena su dva dodatna događaja povezana sa samoubojstvom u dva bolesnika, od kojih se jedan u vrijeme događaja liječio kvetiapiinom.

Dugoročna sigurnost

U otvorenom produžetku akutnih ispitivanja (n=380 bolesnika) u trajanju od 26 tjedana, s fleksibilnim doziranjem Seroquela u rasponu od 400 do 800 mg dnevno, dobiveni su dodatni sigurnosni podaci. Povišenje krvnog tlaka prijavljeno je u djece i adolescenata, a povećan apetit, ekstrapiramidni simptomi i povećanje serumskog prolaktina prijavljeni su s većom učestalošću u djece i adolescenata nego u odraslih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Što se tiče porasta tjelesne težine, kada se dugoročno korigira za normalan rast, kao mjera klinički značajne promjene koristi se povećanje od najmanje 0,5 standardne

devijacije od početne vrijednosti indeksa tjelesne mase (BMI); taj je kriterij zadovoljilo 18,3% bolesnika liječenih kvetiapienom najmanje 26 tjedana.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, kvetiapin se dobro apsorbira. Pri primjeni Seroquela XR, vršne koncentracije kvetiapina i norkvetiapina u plazmi, dosežu se otprilike 6 sati nakon primjene (T_{max}). U stanju dinamičke ravnoteže, vršne molarne koncentracije aktivnog metabolita norkvetiapina iznose 35% onih opaženih za kvetiapin.

Pri primjeni lijeka u jednokratnim dnevnim dozama do najviše 800 mg, farmakokinetika kvetiapina i norkvetiapina linearna je i razmjerna dozi. Usporedi li se farmakokinetički profil Seroquela XR, primijenjenog u jednokratnoj dnevnoj dozi, s profilom kvetiapinfumarata u obliku tableta s trenutnim otpuštanjem (Seroquel tablete), primijenjenim dva puta dnevno u istovjetnoj ukupnoj dnevnoj dozi, površina ispod krivulje plazmatska koncentracija-vrijeme (AUC) je ekvivalentna, no maksimalna koncentracija lijeka u plazmi (C_{max}), 13 je posto niža u stanju dinamičke ravnoteže. Usporedi li se Seroquel XR i Seroquel tablete, AUC metabolita norkvetiapina je 18% niža.

U ispitivanju u kojem je ispitivan učinak hrane na biološku raspoloživost kvetiapina, pokazalo se da pri primjeni tableta Seroquela XR, obrok bogat mastima izaziva statistički značajan porast C_{max} od približno 50%, te porast AUC-a od 20%. Nije isključeno da učinak obroka bogatog mastima može biti i veći. Usporedbe radi, lagani obrok nema značajnog učinka na C_{max} , odnosno AUC kvetiapina. Preporuča se Seroquel XR uzimati jednom dnevno bez hrane.

Distribucija:

Oko 83% kvetiapina vezano je za proteine plazme.

Biotransformacija:

Kvetiapin se opsežno metabolizira u jetri pa nakon uzimanja radioobilježenog kvetiapina, ishodišni spoj čini manje od 5% lijeka u nepromijenjenom obliku u urinu i fecesu.

In vitro ispitivanja ustanovila su da je CYP3A4 osnovni enzim odgovoran za metabolizam kvetiapina posredovan citokromom P450. Norkvetiapin se uglavnom stvara i eliminira putem CYP3A4.

Kvetiapin i nekoliko njegovih metabolita (uključujući norkvetiapin) pokazali su se kao slabi inhibitori humanog citokroma P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4 *in vitro*. Inhibicija CYP-a *in vitro* zabilježena je samo kod koncentracija oko 5 do 50 puta većih od onih zabilježenih u rasponu doza od 300 do 800 mg dnevno u ljudi. Na osnovu ovih *in vitro* rezultata, nije vjerojatno da će istodobna primjena kvetiapina s drugim lijekovima izazvati klinički značajnu inhibiciju citokrom P450 posredovanog metabolizma tog drugog lijeka. Iz ispitivanja na životinjama, pokazalo se da kvetiapin može inducirati enzime citokroma P450. U posebnom ispitivanju interakcija, u psihotičnih bolesnika, nije dokazana povećana aktivnost citokroma P450 nakon primjene kvetiapina.

Eliminacija:

Poluvrijeme eliminacije kvetiapina i norkvetiapina je približno 7 odnosno 12 sati. Oko 73% radioizotopom obilježenog lijeka izluči se mokraćom, a 21% fecesom, pri čemu je udio nepromijenjenog lijeka u ukupnoj radioaktivnosti biološkog materijala manji od 5%. Prosječni molarni udio slobodnog kvetiapina i aktivnog metabolita iz ljudske plazme, norkvetiapina, izlučenog u urinu je manji od 5%.

Posebne skupine bolesnika

Spol:

Farmakokinetika kvetiapina se ne razlikuje kod muškaraca i žena.

Stariji bolesnici:

Srednja vrijednost klirensa kvetiapina u starijih je osoba oko 30 do 50% manja negoli u odraslih osoba u dobi 18 do 65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega:

Srednja vrijednost plazmatskog klirensa kvetiapina smanjuje se za oko 25% u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min/1,73 m²), no individualne vrijednosti klirensa nalaze se unutar raspona normalnih vrijednosti.

Oštećenje funkcije jetre:

Srednja vrijednost klirensa kvetiapina u plazmi smanjuje se otprilike 25% u osoba s poznatim oštećenjem funkcije jetre (stabilna ciroza jetre uzrokovana alkoholom). Kako se kvetiapin opsežno metabolizira u jetri, u populaciji s oštećenjem funkcije jetre očekuje se povećanje kvetiapina u plazmi. U tih bolesnika može biti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci dobiveni su na uzorku od devetero djece u dobi od 10-12 godina i 12 adolescenata, koji su bili u stanju dinamičke ravnoteže s 400 mg kvetiapina (Seroquel) dva puta dnevno. U stanju dinamičke ravnoteže, razina normaliziranog roditeljskog spoja u plazmi, kvetiapina, u djece i adolescenata (10-17 godina) uglavnom je bila slična onoj u odraslih, iako je C_{max} u djece bio na gornjoj granici raspona zabilježenog u odraslih. AUC i C_{max} za aktivni metabolit, norkvetiapin, bili su viši, približno 62% i 49% u djece (10-12 godina) te 28% i 14% u adolescenata (13-17 godina) u usporedbi s odraslima.

Nisu dostupni podaci za Seroquel XR u djece i adolescenata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U seriji *in vitro* i *in vivo* ispitivanja, genotoksičnost nije bila dokazana. Na laboratorijskim životinjama, pri klinički značajnim razinama ekspozicije lijeku, iako još nisu potvrđene u dugoročnom kliničkom ispitivanju, zabilježene su sljedeće devijacije:

kod štakora taloženje pigmenta unutar štitnjače, kod cynomolgus majmuna hipertrofija folikularnih stanica štitnjače, sniženje razina T₃ hormona u plazmi i pad koncentracije hemoglobina i pad broja crvenih i bijelih krvnih stanica; a kod pasa zamućenje leće i katarakta. (Za kataraktu/zamućenje leće vidjeti dio 5.1)

U ispitivanju embriofetalne toksičnosti kod kunića fetalna incidencija karpalne/tarzalne fleksure je bila povećana. Ovaj učinak se pojavljivao u prisutnosti očiglednih učinaka na majku kao što je smanjen porast tjelesne težine. Ovi učinci su bili vidljivi pri razinama izloženosti majke koje su bile slične ili neznatno veće od izloženosti kod ljudi pri maksimalnoj terapijskoj dozi. Važnost ovog nalaza za ljude nije poznata.

U ispitivanju plodnosti kod štakora, uočeni su marginalno smanjenje muške plodnosti i lažna trudnoća, produljeno razdoblje diestrusa, produljeni prekoitalni interval i smanjena stopa trudnoća. Ovi učinci su povezani s povišenim razinama prolaktina i nisu direktno važni za ljude zbog razlika među vrstama u hormonalnoj kontroli reprodukcije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra

celuloza, mikrokristalična

natrijev citrat

laktoza hidrat

magnezijev stearat

hipromeloza 2208

Ovojnica

hipromeloza 2910

makrogol 400

titanijev dioksid (E 171)

željezov oksid, žuti (E 172) (tablete od 50 mg, 200 mg i 300 mg)

željezov oksid, crveni (E 172) (tablete od 50 mg).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Poliklorotrifluoroetilen i polivinilklorid aluminijski blisteri.

<i>Jačina tableta</i>	<i>Sadržaj pakiranja</i>	<i>Blisteri</i>
<i>50 mg, 150 mg 200 mg, 300 mg i 400 mg tablete</i>	<i>10 tableta</i>	<i>1 blister s 10 tableta</i>
	<i>30 tableta</i>	<i>3 blistera s 10 tableta</i>
	<i>50 tableta</i>	<i>10 blistera s 5 tableta</i>
	<i>50 tableta</i>	<i>5 blistera s 10 tableta</i>
	<i>60 tableta</i>	<i>6 blistera s 10 tableta</i>
	<i>100 tableta</i>	<i>10 blistera s 10 tableta</i>
	<i>100 tableta</i>	<i>100 blistera s 1 tabletom</i>

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET****9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA****10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I NALJEPNICA BOCE

1. NAZIV LIJEKA

Seroquel XR 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem
kvetiapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 50 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Za daljnje informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 tableta s produljenim oslobađanjem
30 tableta s produljenim oslobađanjem
50 tableta s produljenim oslobađanjem
60 tableta s produljenim oslobađanjem
100 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nemojte lomiti, žvakati ili drobiti tablete.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

<[Ispunjava država članica]>

{Ime i adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

<[Ispunjava država članica]>

13. BROJ SERIJE

Serijski broj:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Seroquel XR 50 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

FOLIJA BLISTERA

1. NAZIV LIJEKA

Seroquel XR 50 mg tablete s produljenim oslobađanjem
kvetiapin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I NALJEPNICA BOCE

1. NAZIV LIJEKA

Seroquel XR 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem
kvetiapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 150 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Za daljnje informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 tableta s produljenim oslobađanjem
30 tableta s produljenim oslobađanjem
50 tableta s produljenim oslobađanjem
60 tableta s produljenim oslobađanjem
100 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nemojte lomiti, žvakati ili drobiti tablete.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

<[Ispunjava država članica]>

{Ime i adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

<[Ispunjava država članica]>

13. BROJ SERIJE

Serijski broj:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Seroquel XR 150 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

FOLIJA BLISTERA

1. NAZIV LIJEKA

Seroquel XR 150 mg tablete s produljenim oslobađanjem
kvetiapin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I NALJEPNICA BOCE

1. NAZIV LIJEKA

Seroquel XR 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem
kvetiapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 200 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Za daljnje informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 tableta s produljenim oslobađanjem
30 tableta s produljenim oslobađanjem
50 tableta s produljenim oslobađanjem
60 tableta s produljenim oslobađanjem
100 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nemojte lomiti, žvakati ili drobiti tablete.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

<[Ispunjava država članica]>

{Ime i adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

<[Ispunjava država članica]>

13. BROJ SERIJE

Serijski broj:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Seroquel XR 200 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

FOLIJA BLISTERA

1. NAZIV LIJEKA

Seroquel XR 200 mg tablete s produljenim oslobađanjem
kvetiapin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I NALJEPNICA BOCE

1. NAZIV LIJEKA

Seroquel XR 300 mg tablete s produljenim oslobađanjem
kvetiapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 300 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Za daljnje informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 tableta s produljenim oslobađanjem
30 tableta s produljenim oslobađanjem
50 tableta s produljenim oslobađanjem
60 tableta s produljenim oslobađanjem
100 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nemojte lomiti, žvakati ili drobiti tablete.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

<[Ispunjava država članica]>

{Ime i adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

<[Ispunjava država članica]>

13. BROJ SERIJE

Serijski broj:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Seroquel XR 300 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

FOLIJA BLISTERA

1. NAZIV LIJEKA

Seroquel XR 300 mg tablete s produljenim oslobađanjem
kvetiapin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

KUTIJA I NALJEPNICA BOCE

1. NAZIV LIJEKA

Seroquel XR 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem
kvetiapin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 400 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Za daljnje informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 tableta s produljenim oslobađanjem
30 tableta s produljenim oslobađanjem
50 tableta s produljenim oslobađanjem
60 tableta s produljenim oslobađanjem
100 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Nemojte lomiti, žvakati ili drobiti tablete.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

<[Ispunjava država članica]>

{Ime i adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

<[Ispunjava država članica]>

13. BROJ SERIJE

Serijski broj:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Seroquel XR 400 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

FOLIJA BLISTERA

1. NAZIV LIJEKA

Seroquel XR 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem
kvetiapin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

UPUTA O LIJEKU

UPUTA O LIJEKU: INFORMACIJA ZA KORISNIKA

Seroquel XR 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg tablete s produljenim oslobađanjem

kvetiapin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati lijek.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im štetiti, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Seroquel XR i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Seroquel XR
3. Kako uzimati Seroquel XR
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Seroquel XR
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Seroquel XR i za što se koristi

Seroquel XR sadrži djelatnu tvar kvetiapin. Ista pripada skupini lijekova koji se zovu antipsihotici. Seroquel XR se može koristiti u liječenju različitih bolesti kao što su:

- Bipolarna depresija i velike depresivne epizode u velikom depresivnom poremećaju: stanje u kojem ste tužni. Isto tako, možete se osjećati potišteno, imati osjećaj krivnje, nedostatak energije, gubitak teka ili nesanicu.
- Manija: stanje u kojem se možete osjećati vrlo uzbuđeno, ushićeno, uznemireno, entuzijastično ili hiperaktivno; ili možete biti u stanju poremećene prosudbe koje uključuje agresivno ili razorno ponašanje.
- Shizofrenija: stanje u kojem možete čuti ili osjećati nešto što ne postoji, vjerovati u nešto što nije istinito ili osjećati neobičnu sumnjičavost, tjeskobu, smetenost, krivnju, napetost ili potištenost.

Kada se Seroquel XR koristi za liječenje velikih depresivnih epizoda u velikom depresivnom poremećaju, on se uzima kao dodatna terapija uz drugi lijek za liječenje ove bolesti.

Liječnik Vam može nastaviti davati Seroquel XR, čak i kada se osjećate bolje.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Seroquel XR

Nemojte uzimati Seroquel XR :

- ako ste alergični (preosjetljivi) na kvetiapin ili bilo koji drugi sastojak Seroquela XR (naveden u dijelu 6.)
- ako uzimate bilo koji od niže navedenih lijekova:
 - neke lijekove kojima se liječi HIV
 - lijekove iz skupine azola (za suzbijanje gljivičnih infekcija)
 - eritromicin ili klaritromicin (za suzbijanje infekcija)
 - nefazodon (za liječenje depresije).

Ako se bilo što od gore navedenoga odnosi na Vas, nemojte uzimati Seroquel XR. Imate li bilo kakvih dvojbi, prije uzimanja Seroquela XR obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Seroquel XR:

- ako Vi ili netko od članova Vaše obitelji, ima ili je imao bilo kakve srčane tegobe, primjerice poremećaje srčanog ritma, slabljenje srčanog mišića ili upalu srca, ili ako uzimate bilo kakve lijekove koji mogu utjecati na rad srca.
- ako imate niski krvni tlak.
- ako ste preboljeli moždani udar, posebice ukoliko ste u starijoj životnoj dobi.
- ako imate jetrenih tegoba.
- ako ste ikada imali napadaje.
- ako bolujete od šećerne bolesti ili postoji rizik da od nje obolite. U tom slučaju, tijekom liječenja Seroquelom XR liječnik Vam može provjeravati razinu šećera u krvi.
- ako ste u prošlosti imali niske razine bijelih krvnih stanica (koje su mogle ili nisu morale biti uzrokovane uzimanjem drugih lijekova).
- ako ste u starijoj životnoj dobi i bolujete od demencije (smanjenje moždane funkcije). U tom slučaju ne smijete uzimati Seroquel XR. Razlog je taj što lijekovi iz skupine u koju spada i Seroquel XR mogu povećati rizik od moždanog udara, a u nekim slučajevima i rizik od smrti u starijih osoba s demencijom.
- ako Vi ili netko od članova Vaše obitelji u povijesti bolesti ima krvne ugruške, obzirom da su lijekovi poput ovog povezani s nastajanjem krvnih ugrušaka.

Odmah recite svome liječniku ako osjetite nešto od sljedećeg nakon uzimanja Seroquela XR:

- kombinaciju visoke tjelesne temperature (vrućice), teške ukočenosti mišića, znojenja ili smanjene razine svijesti (poremećaj koji se zove "neuroleptički maligni sindrom"). Može biti potrebno hitno liječenje.
- nekontrolirane kretnje, posebice Vašeg lica ili jezika.
- omaglicu ili jaki osjećaj pospanosti. Ovo može povećati rizik ozljeda uslijed nezgode (pada) kod starijih bolesnika.
- napadaje
- dugotrajnu i bolnu erekciju (prijaupizam)

Navedena stanja mogu biti uzrokovana ovom skupinom lijekova.

Što prije obavijestite svog liječnika ako imate:

- vrućicu, simptome nalik gripi, grlobolju ili bilo koju drugu infekciju jer to može biti posljedica vrlo niskog broja bijelih krvnih stanica, zbog čega ćete možda morati prestati uzimati Seroquel XR i/ili primiti liječenje
- zatvor praćen boli u trbuhu koja ne prolazi, ili zatvor koji ne odgovara na liječenje jer to može dovesti do ozbiljnije blokade crijeva

Misli o samoubojstvu i pogoršanje Vaše depresije

Ako patite od depresije, ponekad Vam se mogu javiti misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. Do pojave takvih misli može češće doći na početku liječenja, s obzirom da ovoj skupini lijekova treba određeno vrijeme, obično oko dva tjedna, ali ponekad i dulje, da počnu djelovati. Ove misli mogu biti češće i pri naglom prestanku uzimanja lijeka. Također, vjerojatnije je da ćete tako misliti ako ste mlađa odrasla osoba. Podaci iz kliničkih ispitivanja su pokazali povećani rizik od pojave misli o samoubojstvu i/ili suicidalnog ponašanja u odraslih osoba mlađih od 25 godina, koje boluju od depresije.

Ako Vam se u bilo kojem trenutku jave misli o samoozljeđivanju ili samoubojstvu, odmah se javite svom liječniku ili otidite u najbližu bolnicu. Možda će Vam biti od pomoći ako kažete rođaku ili bliskom

prijatelju da ste depresivni te ih zamolite da pročitaju ovu uputu. Također, možete ih i zamoliti da Vam kažu da li misle da se Vaša depresija pogoršava te da li su zabrinuti zbog promjena u Vašem ponašanju.

Povećanje tjelesne težine

Primijećeno je povećanje tjelesne težine kod bolesnika koji uzimaju Seroquel XR. Vi i Vaš liječnik trebate redovito provjeravati Vašu tjelesnu težinu.

Djeca i adolescenti

Seroquel XR nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Seroquel XR

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove.

Nemojte uzimati Seroquel XR ukoliko uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- neke lijekove za liječenje HIV-a,
- lijekove iz skupine azola (za suzbijanje gljivičnih infekcija),
- eritromicin ili klaritromicin (za suzbijanje infekcija),
- nefazodon (za liječenje depresije).

Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od navedenih lijekova:

- lijekove za epilepsiju (kao što su fenitoin ili karbamazepin),
- lijekove za liječenje povišenog krvnog tlaka,
- barbiturate (zbog poteškoća sa spavanjem),
- tioridazin ili litij (također antipsihotici),
- lijekove koji utječu na rad srca, npr. lijekovi koji mogu uzrokovati neravnotežu elektrolita (niske razine kalija ili magnezija) kao što su diuretici (lijekovi za izmokravanje) te određeni antibiotici (lijekovi za liječenje infekcija).
- lijekove koji mogu uzrokovati zatvor (konstipaciju)

Prije nego što prestanete uzimati bilo koji od lijekova koje inače uzimate, prvo razgovarajte sa svojim liječnikom.

Seroquel XR s hranom, pićem i alkoholom

- Hrana može utjecati na djelotvornost Seroquela XR, te stoga ovaj lijek morate uzimati najmanje jedan sat prije obroka ili prije spavanja.
- Budite oprezni s količinom alkohola koju konzumirate. Razlog tome je što Vas kombinirani učinak Seroquela XR i alkohola može učiniti pospanima.
- Tijekom liječenja Seroquelom XR nemojte piti sok od grejpa, jer isti može utjecati na način djelovanja lijeka.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratit se svom liječniku za savjet prije nego uzmete Seroquel XR. Ne smijete uzimati Seroquel XR tijekom trudnoće ukoliko to prethodno nije raspravljeno s Vašim liječnikom.

Seroquel XR se ne smije uzimati ukoliko dojite.

Sljedeći simptomi, koji mogu biti znakovi ustezanja (prekida primjene lijeka), mogu se pojaviti kod novorođenčadi majki koje su koristile Seroquel XR u zadnjem trimestru (zadnja tri mjeseca trudnoće): tresavica, ukočenost i/ili slabost mišića, pospanost, uznemirenost, problemi s disanjem i hranjenjem. Ukoliko Vaše dijete ima bilo koji od ovih simptoma, morate se javiti liječniku.

Upravljanje vozilima i strojevima

Vaše tablete mogu Vas učiniti pospanima. Nemojte voziti i nemojte koristiti alate ili strojeve sve dok ne utvrdite kako ove tablete utječu na Vas.

Seroquel XR sadrži laktozu

Seroquel XR sadrži laktozu, što je jedna vrsta šećera. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

Učinak na probirne testove na lijekove u urinu

Ukoliko ste podvrgnuti probirnim testovima na lijekove u urinu, uzimanje Seroquela XR može uzrokovati pozitivne rezultate na metadon ili određene lijekove protiv depresije koji se zovu triciklički antidepresivi kada se koriste određene metode testiranja, iako Vi možda ne uzimate metadon ili tricikličke antidepresive. Ukoliko se ovo dogodi, može se koristiti test koji je više specifičan.

3. Kako uzimati Seroquel XR

Uvijek uzmite Seroquel XR točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. O početnoj dozi lijeka odlučit će Vaš liječnik. Doza održavanja (dnevna doza) će ovisiti o Vašoj bolesti i potrebama, no obično će se kretati između 150 mg i 800 mg.

- Svoje tablete uzimat ćete jednom dnevno.
- Tablete nemojte prepolavljati, žvakati niti mrviti.
- Tablete progutajte cijele, s nešto vode.
- Tablete uzimajte bez hrane (najmanje jedan sat prije obroka ili prije spavanja). Liječnik će Vas uputiti o tome u koje vrijeme ćete uzimati tablete.
- Tijekom liječenja Seroquelom XR nemojte piti sok od grejpa. Isti može utjecati na djelovanje lijeka u organizmu.
- Čak i ako se osjećate bolje, tablete nemojte prestati uzimati sve dok Vam to ne preporuči liječnik.

Jetrene tegobe

Ukoliko imate jetrenih tegoba liječnik Vam može promijeniti dozu lijeka.

Stariji bolesnici

Ukoliko ste u starijoj životnoj dobi liječnik Vam može promijeniti dozu lijeka.

Primjena u djece i adolescenata

Seroquel XR ne smiju koristiti djeca i adolescenti mlađi od 18 godina.

Ako uzmete više Seroquela XR nego što ste trebali

Uzmete li više Seroquela XR negoli Vam je propisao liječnik, možete osjetiti pospanost, omaglicu i nepravilne otkucaje srca. Odmah se obratite svome liječniku ili u najbližu bolnicu. Tablete Seroquela XR ponesite sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti Seroquel XR

Zaboravite li uzeti dozu lijeka, uzmite je čim se sjetite. Ukoliko se bliži vrijeme uobičajenog uzimanja slijedeće doze, pričekajte do tada. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati Seroquel XR

Prestanete li naglo uzimati Seroquel XR, možete patiti od nesаницe, osjetiti mučninu, može se pojaviti glavobolja, proljev, povraćanje te možete imati omaglicu ili biti razdražljivi. Liječnik Vam može savjetovati da postupno smanjujete dozu lijeka, sve do potpunog prestanka njegova uzimanja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, Seroquel XR može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- omaglica (može dovesti do padova), glavobolja, suhoća usta
- pospanost (koja s daljnjim uzimanjem Seroquela XR može nestati) (može dovesti do padova)
- simptomi ustezanja (simptomi koji se pojavljuju kada prestanete uzimati Seroquel XR). Ovi simptomi uključuju: nemogućnost spavanja (nesanicu), mučninu, glavobolju, proljev, povraćanje, omaglicu i razdražljivost. Preporuča se postupno prekidanje uzimanja lijeka u periodu od najmanje 1 do 2 tjedna.
- debljanje
- abnormalni pokreti mišića. Oni uključuju otežano pokretanje mišića, tresavicu, osjećaj nemira ili ukočenost mišića bez boli
- promjene u količini određenih masnoća (triglicerida i ukupnog kolesterola)

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- ubrzani otkucaji srca
- osjećaj da Vaše srce lupa, vrlo brzo radi ili preskače otkucaje.
- zatvor, nadražen želudac (probavne tegobe)
- osjećaj slabosti
- oticanje ruku ili nogu
- nizak krvni tlak pri ustajanju. Ovo može biti razlogom da osjećate omaglicu ili nesvjesticu (može dovesti do padova)
- povišenje razine šećera u krvi
- zamagljen vid
- abnormalni snovi i noćne more
- povećan osjećaj gladi
- osjećaj razdražljivosti
- poremećaji u govoru i jeziku
- razmišljanje o samoubojstvu i pogoršanje Vaše depresije.
- nedostatak zraka
- povraćanje (uglavnom kod starijih osoba)
- vrućica
- promjene u količini hormona štitnjače u krvi
- smanjenja broja određenih vrsta krvnih stanica
- povećanja količine jetrenih enzima u krvi
- povećanja količine hormona prolaktina u krvi. Povećane količine hormona prolaktina mogu u rijetkim slučajevima uzrokovati sljedeće:
 - oticanje dojki i neočekivano izlučivanje mlijeka iz dojki u muškaraca i žena
 - izostanak mjesečnica ili neredovite mjesečnice u žena

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- napadaji
- alergijske reakcije koje mogu uključiti pojavu odignutih kvržica (koprivnjača) na koži, oticanje kože i oticanje područja oko usta
- neugodan osjećaj u nogama (nazvan još i sindromom nemirnih nogu)
- poteškoće s gutanjem
- nekontrolirane kretnje, poglavito Vašeg lica ili jezika
- spolna disfunkcija
- šećerna bolest
- promjena električne aktivnosti srca vidljive na EKG-u (produljenje QT intervala)

- sporiji puls (srčana frekvencija) nego obično, što se može javiti na početku liječenja i može biti povezano s niskim krvnim tlakom i nesvjesticom
- otežano mokrenje
- nesvjestica (može dovesti do padova)
- začepljen nos
- smanjenje količine crvenih krvnih stanica
- smanjenje količine natrija u krvi

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- kombinacija visoke tjelesne temperature (vrućica), znojenja, ukočenosti mišića, osjećaja izrazite omamljenosti ili nesvjestice (poremećaj koji se zove "neuroleptički maligni sindrom")
- žutilo kože i očiju (žutica)
- upala jetre (hepatitis)
- dugotrajna i bolna erekcija (priapizam)
- oticanje dojki i neočekivano izlučivanje mlijeka iz dojki (galaktoreja)
- menstrualni poremećaj
- krvni ugrušci u venama, osobito onim u nogama (simptomi uključuju oticanje, bol i crvenilo nogu), koji mogu putovati krvnim žilama do pluća uzrokujući bol u prsima i otežano disanje. Ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma odmah potražite liječničku pomoć.
- hodanje, govor, jedenje ili druge aktivnosti za vrijeme trajanja Vašeg sna.
- snižena temperatura tijela (hipotermija)
- upala gušterače.
- stanje koje se naziva „metaboličkim sindromom“, kod kojega možete imati kombinaciju 3 ili više od sljedećih faktora: povećanje masnog tkiva oko trbuha, smanjenje razine „dobrog“ (HDL) kolesterola, povišenje razine jedne vrste masnoća u krvi (triglicerida), visok krvni tlak i povišenje razine šećera u krvi.
- kombinacija vrućice, simptoma nalik gripi, grlobolje ili bilo koja druga infekcija praćena vrlo niskim brojem bijelih krvnih stanica – to se stanje naziva agranulocitoza
- blokada crijeva
- povećana razina kreatin fosfokinaze u krvi (tvari iz mišića)

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- težak osip, mjehuri ili crvene mrlje na koži
- teška alergijska reakcija (nazvana anafilaksija), koja može uzrokovati otežano disanje ili izazvati šok
- brzo oticanje kože, obično oko očiju, usana i u području ždrijela (angioedem)
- ozbiljno stanje stvaranja mjehura na koži, ustima, očima i spolnim organima (Stevens-Johnsonov sindrom)
- neodgovarajuće izlučivanje hormona koji kontrolira volumen urina
- oštećenje mišićnih vlakana i bol u mišićima (rabdomioliza)
- pogoršanje postojeće šećerne bolesti

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- kožni osip s nepravilnim crvenim mrljama (multiformni eritem)
- ozbiljna, iznenadna alergijska reakcija sa simptomima kao što su vrućica, mjehuri na koži i ljuštenje kože (toksična epidermalna nekroliza)
- simptomi ustezanja (prekida primjene lijeka) mogu nastupiti u novorođenčadi čije su majke uzimale Seroquel XR tijekom trudnoće

Lijekovi iz skupine kojoj pripada i Seroquel XR, mogu uzrokovati poremećaje srčanoga ritma, koji mogu biti ozbiljni, a u teškim slučajevima i smrtonosni.

Neke nuspojave mogu se uočiti samo ukoliko se učine krvne pretrage. Ovo uključuje promjene u vrijednostima određenih masnoća (triglicerida i ukupnog kolesterola) ili šećera u krvi, promjene količine hormona štitnjače u Vašoj krvi, povišene

jetrene enzime, smanjenje broja određenih vrsta krvnih stanica, smanjenje količine crvenih krvnih stanica, povišenje kreatin fosfokinaze (tvar iz mišića) u krvi, smanjenje količine natrija u krvi i porast količine hormona prolaktina u krvi. U rijetkim slučajevima porast hormona prolaktina može dovesti do slijedećeg:

- oticanje dojki i neočekivano izlučivanje mlijeka iz dojki kod muškaraca i žena.
- izostanka mjesečnice ili neredovite mjesečnice kod žena.

Vaš liječnik može zatražiti da se povremeno podvrgnete pretragama krvi.

Nuspojave u djece i adolescenata

Iste nuspojave koje se mogu pojaviti u odraslih mogu se također pojaviti u djece i adolescenata.

Sljedeće nuspojave su uočene češće u djece i adolescenata, ili nisu bile uočene kod odraslih:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- porast razine hormona prolaktina u krvi. U rijetkim slučajevima porast razine hormona prolaktina može dovesti do slijedećeg:
 - oticanje dojki i neočekivano izlučivanje mlijeka iz dojki kod dječaka i djevojčica
 - izostanka mjesečnice ili neredovite mjesečnice kod djevojčica
- povećani apetit
- povraćanje
- abnormalni pokreti mišića. Oni uključuju otežano pokretanje mišića, tresavicu, osjećaj nemira ili ukočenost mišića bez boli.
- povećanje krvnog tlaka

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- osjećaj slabosti, nesvjestica (može dovesti do padova)
- začepljen nos
- razdražljivost

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Seroquel XR

- Ovaj lijek čuvajte izvan dohvata i pogleda djece.
- Seroquel XR se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza "Rok valjanosti" ili "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenoga mjeseca.
- Seroquel XR ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove mjere pomoći će u zaštiti okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Seroquel XR sadrži

- Djelatna tvar je kvetiapin. Seroquel XR tablete sadrže 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg ili 400 mg kvetiapina (u obliku kvetiapinfumarata).
- Drugi sastojci su:

Jezgra: mikrokristalična celuloza, natrijev citrat, laktoza hidrat, magnezijev stearat, hipromeloza.
Ovojnica: hipromeloza, makrogol, titanijev dioksid (E 171). Tablete od 50 mg, 200 mg i 300 mg sadrže žuti željezov oksid (E 172), a tablete od 50 mg sadrže i crveni željezov oksid (E 172).

Kako Seroquel XR izgleda i sadržaj pakiranja

Sve tablete s produljenim oslobađanjem su oblika kapsule s utisnutim oznakom “XR” i oznakom jačine. Tablete od 50 mg su boje breskve, tablete od 150 mg su bijele boje, tablete od 200 mg su žute boje, tablete od 300 mg su svijetložute boje, a tablete od 400 mg su bijele boje.

Za sve jačine registrirana su pakiranja od 10, 30, 50, 60 i 100 tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja

Nositelj odobrenja za staljanje lijeka u promet i proizvođač

<[Ispunjava država članica]>

{Ime i adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Ovaj lijek je odobren u državama članicama Europskog gospodarskog prostora (EGP) pod sljedećim nazivima:

DRŽAVE	NAZIV LIJEKA
Austrija	Seroquel XR
Belgija	Seroquel XR
Cipar	Seroquel XR
Češka Republika	Seroquel Prolong
Danska	Seroquel Prolong
Estonija	Seroquel XR
Finska	Seroquel Prolong
Njemačka	Seroquel Prolong® 50 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong® 150 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong® 200 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong® 300 mg Retardtabletten, Seroquel Prolong® 400 mg Retardtabletten
Grčka	Seroquel XR
Mađarska	Seroquel XR
Island	Seroquel Prolong
Irska	Seroquel XR
Italija	Seroquel compresse a rilascio prolungato
Latvija	Seroquel XR
Litva	Seroquel XR
Luksemburg	Seroquel XR

Malta	Seroquel XR
Nizozemska	Seroquel XR
Norveška	Seroquel Depot
Portugal	Seroquel SR
Rumunjska	Seroquel XR
Slovačka	Seroquel XR
Slovenija	Seroquel SR
Španjolska	Seroquel Prolong
Švedska	Seroquel Depot
Velika Britanija	Seroquel XL

Ova uputa je zadnji puta odobrena u {MM/YYYY}.