

Priloga III

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo

Opomba:

Ta Povzetek glavnih značilnosti zdravila, Ovojnina in Navodilo za uporabo so rezultat napotitvenega postopka, s katerim je povezana odločitev Komisije.

Informacije o zdravilu se lahko nato posodobijo s strani pristojnih organov držav članic v sodelovanju z referenčno državo članico, kot je to primerno, skladno s postopki, določenimi v Poglavju 4 Naslova III Direktive 2001/83/EC.

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA
UPORABO**

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Seroquel 25 mg filmsko obložene tablete
Seroquel 100 mg filmsko obložene tablete
Seroquel 150 mg filmsko obložene tablete
Seroquel 200 mg filmsko obložene tablete
Seroquel 300 mg filmsko obložene tablete
Seroquel 3-dnevno začetno pakiranje (kombinirano pakiranje)
Seroquel 4-dnevno začetno pakiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Seroquel 25 mg vsebuje 25 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).
Pomožna snov: 18 mg laktoze (brezvodne) na tableto

Zdravilo Seroquel 100 mg vsebuje 100 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).
Pomožna snov: 20 mg laktoze (brezvodne) na tableto

Zdravilo Seroquel 150 mg vsebuje 150 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).
Pomožna snov: 29 mg laktoze (brezvodne) na tableto

Zdravilo Seroquel 200 mg vsebuje 200 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).
Pomožna snov: 39 mg laktoze (brezvodne) na tableto

Zdravilo Seroquel 300 mg vsebuje 300 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).
Pomožna snov: 59 mg laktoze (brezvodne) na tableto

Seroquel 3-dnevno začetno pakiranje (kombinirano pakiranje) vsebuje 6 tablet zdravila Seroquel 25 mg in 2 tableti zdravila Seroquel 100 mg.

Seroquel 4-dnevno začetno pakiranje vsebuje 6 tablet zdravila Seroquel 25 mg, 3 tablete zdravila Seroquel 100 mg in 1 tableto zdravila Seroquel 200 mg.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Seroquel 25 mg tablete so breskove barve, okrogle, bikonveksne in z vtisnjeno oznako SEROQUEL 25 na eni strani.

Seroquel 100 mg tablete so rumene, okrogle, bikonveksne in z vtisnjeno oznako SEROQUEL 100 na eni strani.

Seroquel 150 mg tablete so bledorumene, okrogle, bikonveksne in z vtisnjeno oznako SEROQUEL 150 na eni strani.

Seroquel 200 mg tablete so bele, okrogle, bikonveksne in z vtisnjeno oznako SEROQUEL 200 na eni strani.

Seroquel 300 mg tablete so bele, kapsulaste oblike in z vtisnjeno oznako SEROQUEL 300 na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Seroquel je indicirano za:

- zdravljenje shizofrenije
- zdravljenje bipolarnе motnje:
 - o za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji
 - o za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bipolarni motnji
 - o za preprečevanje ponavljanja epizod manije ali depresije pri bolnikih z bipolarno motnjo, ki so se predhodno odzvali na zdravljenje s kvetiapiinom

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za vsako indikacijo obstajajo različne sheme odmerjanja. Zato je treba zagotoviti, da bolniki dobijo jasne informacije o ustreznem odmerjanju za njihovo bolezen.

Zdravilo Seroquel lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez.

Odrasli

Za zdravljenje shizofrenije

Za zdravljenje shizofrenije je treba zdravilo Seroquel jemati dvakrat na dan. Celokupni dnevni odmerki za prve štiri dni zdravljenja so: 50 mg (1. dan), 100 mg (2. dan), 200 mg (3. dan) in 300 mg (4. dan). Po četrtem dnevu zdravljenja odmerek titriramo, tako da dosežemo običajno učinkovit odmerek, ki je 300 do 450 mg na dan. Glede na klinično odzivnost na zdravljenje in posameznikovo prenašanje zdravila lahko odmerek prilagajamo v območju od 150 do 750 mg na dan.

Za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji

Za zdravljenje maničnih epizod, povezanih z bipolarno motnjo je treba zdravilo Seroquel jemati dvakrat na dan. Celokupni dnevni odmerki za prve štiri dni zdravljenja so: 100 mg (1. dan), 200 mg (2. dan), 300 mg (3. dan) in 400 mg (4. dan). Nadaljnje prilagajanje odmerka do 800 mg na dan do 6. dneva mora biti postopno, povečanje odmerka naj ne bo večje kot 200 mg na dan.

Glede na klinično odzivnost na zdravljenje in posameznikovo prenašanje zdravila lahko odmerek prilagajamo v območju od 200 do 800 mg na dan. Običajno učinkovit odmerek je med 400 do 800 mg na dan.

Za zdravljenje depresivnih epizod pri bipolarni motnji

Zdravilo Seroquel se jemlje 1x dnevno pred spanjem. Skupni dnevni odmerki prve štiri dni zdravljenja so 50 mg (1. dan), 100 mg (2. dan), 200 mg (3. dan) in 300 mg (4. dan). Priporočeni dnevni odmerek je 300 mg. V kliničnih raziskavah pri skupini bolnikov, ki so prejeli odmerek 600 mg, niso zaznali dodatne koristi v primerjavi s skupino bolnikov, ki so prejeli odmerek 300 mg (glejte poglavje 5.1). Posameznim bolnikom lahko koristi odmerek 600 mg. Odmereke višje od 300 mg lahko uvede zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bipolarnе motnje. Klinične raziskave so pokazale, da lahko pri posameznih bolnikih, če nas skrbi toleranca, razmislimo o znižanju odmerka na minimalno 200 mg.

Za preprečevanje recidiva bipolarnе motnje

Pri bolnikih, ki so se odzvali na akutno zdravljenje bipolarnе motnje s kvetiapiinom, je priporočljivo za preprečevanje recidivov maničnih, depresivnih ali mešanih epizod pri bipolarni motnji terapijo nadaljevati z enakim odmerkom. Odmerek je mogoče prilagoditi glede na klinični odziv in prenašanje posameznega bolnika v razponu od 300 do 800 mg/dan dvakrat dnevno. Pomembno je, da za vzdrževalno zdravljenje uporabimo najnižji še učinkovit odmerek zdravila.

Starejši bolniki:

Tako kot druge antipsihotike, moramo tudi zdravilo Seroquel pri starejših bolnikih uporabljati previdno, zlasti v začetnem obdobju odmerjanja zdravila. Hitrost povečevanja odmerka mora biti manjša in dnevni terapevtski odmerek nižji kot pri mlajših bolnikih, odvisno od klinične odzivnosti na

zdravljenje in posameznikovega prenašanja zdravila. V primerjavi z mlajšimi bolniki je srednji plazemski očistek kvetiapina pri starejših zmanjšan za 30 do 50 %.

Učinkovitost in varnost nista ocenjeni pri bolnikih, starejših od 65 let, z depresivnimi epizodami v okviru bipolarnе motnje.

Pediatrična populacija

Zdravila Seroquel ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker ni podatkov, ki bi podpirali njegovo uporabo v tej starostni skupini. Ugotovitve s placebom kontroliranih kliničnih preskušanj so predstavljene v poglavjih 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2.

Okvara ledvic:

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara jeter:

Kvetiapin se obsežno presnovi v jetrih. Pri bolnikih z znano okvaro jeter je zato treba zdravilo Seroquel uporabljati previdno, še posebej v začetnem obdobju zdravljenja. Pri bolnikih z okvaro jeter je treba zdravljenje začeti s 25 mg/dan. Odmerek je mogoče povečevati za 25 do 50 mg/dan do učinkovitega odmerka, odvisno od bolnikovega individualnega kliničnega odziva in prenašanja.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Kontrahirana je sočasna uporaba z zaviralci citokroma P450 3A4, kot so zaviralci proteaz HIV, protiglivična zdravila iz skupine azolov, eritromicin, klaritromicin in nefazodon (glejte tudi poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ker ima zdravilo Seroquel več indikacij, je treba varnostne značilnosti obravnavati glede na diagnozo posameznega bolnika in uporabljeni odmerki.

Pediatrična populacija

Kvetiapina ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker ni podatkov, ki bi podpirali njegovo uporabo v tej starostni skupini. Klinična preskušanja s kvetiapihom so pokazala, da so poleg znanih varnostnih značilnosti, ugotovljenih pri odraslih (glejte poglavje 4.8), nekateri neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih pogostejši kot pri odraslih (večji apetit, zvišanje prolaktina v serumu, bruhanje, rinitis in sinkopa), ali pa imajo lahko za otroke in mladostnike drugačne implikacije (ekstrapiramidni simptomi in razdražljivost). Pojavil pa se je tudi neželen učinek, ki pred tem ni bil zabeležen v študijah pri odraslih (zvišan krvni tlak). Pri otrocih in mladostnikih so opazili tudi spremembe v preiskavah delovanja ščitnice.

Poleg tega, dolgoročne varnostne posledice zdravljenja s kvetiapihom za rast in dozorevanje niso raziskane, če zdravljenje traja več kot 26 tednov. Dolgoročne posledice za kognitivni in vedenjski razvoj niso znane.

V kliničnih, s placebom kontroliranih preskušanjih zdravljenja shizofrenije, bipolarnе manije in bipolarnе depresije pri otrocih in mladostnikih, je kvetiapin spremljala večja incidenca ekstrapiramidnih simptomov (EPS) kot placebo (glejte poglavje 4.8).

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

Depresija pri bipolarni motnji je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja, vse dokler ne pride do znatnega umika boleznι. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je potrebno bolnike skrbno nadzirati, vse dokler ne pride do

izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča.

Poleg tega morajo zdravniki, zaradi znanih dejavnikov tveganja pri zdravljeni bolezni, upoštevati možno tveganje s samomorom povezanih dogodkov po nenadni prekinitvi zdravljenja s kvetiapiinom.

Z večjim tveganjem za pojav s samomorom povezanih dogodkov so lahko povezana tudi druga stanja v psihiatriji, pri katerih se predpisuje kvetiapin. Poleg tega so te motnje lahko komorbidna stanja hudih obdobjih depresije. Zato je treba pri zdravljenju drugih psihiatričnih motenj upoštevati enake previdnostne ukrepe kot pri zdravljenju hudih obdobjih depresije.

Znano je, da je tveganje za pojav samomorilnih misli oz. poskus samomora večje pri bolnikih z anamnezo dogodkov, povezanih s samomorom, in bolnikih, pri katerih je pred začetkom zdravljenja v veliki meri prisotno samomorilno razmišljanje. Takšne bolnike je treba med zdravljenjem natančno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

Med zdravljenjem, še posebej po uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzirati. Še posebej skrbno je treba nadzirati bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, samomorilno vedenje ali razmišljanje in na neobičajne vedenjske spremembe. Če se pojavijo takšni simptomi, se morajo nemudoma posvetovati z zdravnikom.

V kratkotrajnih s placebom kontroliranih kliničnih študijah bolnikov s hudimi obdobji depresije pri bipolarni motnji so ugotovili večje tveganje s samomorom povezanih dogodkov pri mladih odraslih bolnikih (mlajših od 25 let), ki so prejeli kvetiapin (3,0 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (0 %).

Presnovno tveganje

Glede na ugotovljeno tveganje za poslabšanje presnovnega stanja, vključno s spremembami telesne mase, glukoze v krvi (glejte Hiperглиkemija) in maščob v krvi, ki so ga opazili v kliničnih študijah, je treba bolnikove presnovne parametre oceniti ob uvedbi zdravljenja, njihove spremembe pa redno kontrolirati ves čas zdravljenja. Poslabšanje teh parametrov je treba obravnavati, kot je klinično ustrezno (glejte tudi poglavje 4.8).

Ekstrapiramidni simptomi

V kliničnih, s placebom kontroliranih preskušanjih pri odraslih bolnikih je bil kvetiapin med zdravljenjem hudih obdobjih depresije pri bolnikih z bipolarno motnjo povezan z večjo incidenco ekstrapiramidnih simptomov (EPS) kot placebo (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Uporabo kvetiapina je spremljal pojav akatizije, za katero sta značilna subjektivno neprijeten ali zoprn nemir ter potreba po gibanju, pogosto hkrati z bolnikovo nezmožnostjo, da bi stal ali sedel pri miru. Pojav tega je najverjetnejši v prvih tednih zdravljenja. Bolnikom, ki se jim pojavijo ti simptomi, lahko povečanje odmerka škoduje.

Zapoznela diskinezija

Če se pojavijo znaki in simptomi zapoznele diskinezije, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi uporabe kvetiapina. Simptomi zapoznele diskinezije se lahko poslabšajo ali celo pojavijo po prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Zaspanost in omotica

Zdravljenje s kvetiapiinom je bilo povezano z zaspanostjo in sorodnimi simptomi, npr. sedacijo (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih zdravljenja bolnikov z bipolarno depresijo so se po navadi pojavili v prvih 3 dneh zdravljenja in so bili pretežno blagi do zmerni. Bolniki, ki se jim pojavi zelo izrazita zaspanost, lahko potrebujejo pogostejše preglede vsaj 2 tedna od pojava zaspanosti, ali dokler se simptomi ne izboljšajo; v poštev lahko pride tudi prekinitev zdravljenja.

Ortostatska hipotenzija

Zdravljenje s kvetiapiinom je bilo povezano z ortostatsko hipotenzijo in spremljajočo omotico (glejte poglavje 4.8), ki se po navadi pojavi med uvodnim obdobjem prilagajanja odmerka, tako kot zaspanost. To lahko poveča pojavljanje naključnih poškodb (padci), zlasti pri starejših bolnikih. Zato je treba bolnikom naročiti, naj bodo previdni, dokler ne spoznajo možnih učinkov zdravila.

Kvetiapiin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znanimi srčno-žilnimi boleznimi, možgansko-žilnimi boleznimi in drugimi stanji, ki povzročajo nagnjenost k hipotenziji. Če se pojavi ortostatska hipotenzija, pride v poštev zmanjšanje odmerka ali postopnejše titriranje, zlasti pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi.

Konvulzije

V kontroliranih kliničnih preskušanjih se incidenca konvulzij med prejemniki kvetiapina in placeba ni razlikovala. Podatkov o incidenci konvulzij pri bolnikih z anamnezo konvulzivne motnje ni. Tako kot pri drugih antipsihotičnih zdravilih je priporočljiva previdnost pri zdravljenju bolnikov z anamnezo konvulzij (glejte poglavje 4.8).

Nevroleptični maligni sindrom

Pojav nevroleptičnega malignega sindroma povezujejo z antipsihotičnim zdravljenjem, vključno s kvetiapiinom (glejte poglavje 4.8). Klinični znaki sindroma so hipertermija, spremembe psihičnega statusa, mišična togost, avtonomna nestabilnost in povečane vrednosti kreatin-fosfokinaze. Če se pojavijo znaki nevroleptičnega malignega sindroma, moramo zdravljenje s kvetiapiinom prekiniti in uvesti ustrezne ukrepe.

Huda nevtropenija in agranulocitoza

V kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom so poročali o hudi nevtropeniji (število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$). Večina primerov hude nevtropenije se je pojavila v nekaj mesecih po začetku zdravljenja s kvetiapiinom. Očitne povezanosti z odmerkom ni bilo. V obdobju po prihodu zdravila na trg so se nekateri primeri končali s smrtjo. Med možnimi dejavniki tveganja za nevtropenijo sta že prisotno manjše število belih krvnih celic in predhodna, z zdravili povzročena nevtropenija. Vendar pa so se nekateri primeri pojavili tudi pri bolnikih brez obstoječih dejavnikov tveganja. Pri bolnikih s številom nevtrofilcev $< 1,0 \times 10^9/l$ je treba uporabo kvetiapina prekiniti. Bolnike je potrebno spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jim kontrolirati število nevtrofilcev (dokler ne preseže $1,5 \times 10^9/l$) (glejte poglavje 5.1).

Na nevtropenijo je treba pomisliti pri bolnikih, ki imajo okužbo ali zvišano telesno temperaturo, zlasti če nimajo očitnih predispozicijskih dejavnikov; nevtropenijo je treba obravnavati, kot je klinično primerno.

Bolnikom je treba naročiti, da morajo nemudoma obvestiti zdravnika, če se jim kadar koli med zdravljenjem z zdravilom Seroquel pojavijo znaki ali simptomi, ki bi lahko bili posledica agranulocitoze ali okužbe (npr. zvišana telesna temperatura, šibkost, letargija ali vnetje žrela). Takšnim bolnikom je treba takoj določiti število belih krvnih celic in absolutno število nevtrofilcev, zlasti če nimajo predispozicijskih dejavnikov.

Medsebojno delovanje

Glejte tudi poglavje 4.5.

Sočasna uporaba kvetiapina in močnih induktorjev jetrnih encimov, kot sta karbamazepin ali fenitoin, bistveno zmanjša plazemske koncentracije kvetiapina, kar lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapiinom. Pri bolnikih, ki prejemajo induktor jetrnih encimov, lahko zdravljenje s kvetiapiinom uvedemo le, če zdravnik oceni, da so koristi zdravljenja s kvetiapiinom večje kot tveganja pri prekinitvi zdravljenja z induktorjem jetrnih encimov. Pomembno je, da je vsaka sprememba v zdravljenju z induktorjem postopna, in če je treba, lahko induktor nadomestimo z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (npr. natrijevim valproatom).

Telesna masa

Pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapiinom, je bilo opisano povečanje telesne mase. Zato je te bolnike treba kontrolirati in jih voditi, kot je klinično primerno in v skladu z uporabljanimi smernicami za antipsihotike (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Hiperglikemija

Redko so poročali o hiperglikemiji in/ali pojavu ali poslabšanju sladkorne bolezni, občasno s ketoacidozo ali komo, vključno z nekaj smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih so ugotovili predhodno povečanje telesne mase, kar bi lahko bil predispozicijski dejavnik. Priporočljivo je ustrezno klinično spremljanje v skladu z uporabljanimi smernicami za antipsihotike. Bolnike, ki dobivajo katerikoli antipsihotik, vključno s kvetiapiinom, je treba spremljati glede znakov in simptomov hiperglikemije (npr. polidipsije, poliurije, polifagije in šibkosti), bolnike, ki imajo sladkorno bolezen ali dejavnike tveganja zanjo, pa redno kontrolirati, da bi odkrili poslabšanje urejenosti glukoze. Redno je treba kontrolirati telesno maso.

Lipidi

V kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom so opazili porast trigliceridov, LDL in celokupnega holesterola ter znižanje HDL (glejte poglavje 4.8). Spremembe lipidov naj bodo zdravljene, kot je klinično primerno.

Podaljšanje intervala QT

V kliničnih preskušanjih in pri uporabi v skladu z SmPC, kvetiapiin ni bil povezan s stalnim povečevanjem absolutnih intervalov QT. V obdobju po prihodu zdravila na trg so ugotovili podaljšanje QT pri terapevtskih odmerkih (glejte poglavje 4.8) in pri prevelikem odmerjanju (glejte poglavje 4.9). Kot pri drugih antipsihotikih, je tudi pri kvetiapiinu potrebna pozornost pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi ali družinsko anamnezo QT podaljšanja. Obenem je potrebna previdnost, če kvetiapiin predpišete skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QT ali z drugimi nevroleptiki, posebej pri starejših, pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala QT ter pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, srčno hipertrofijo, hipokaliemijo ali hipomagneziemijo (glejte poglavje 4.5).

Kardiomiopatija in miokarditis

V kliničnih preskušanjih in med obdobjem po prihodu zdravila na trg so poročali o kardiomiopatiji in miokarditisu, a vzročna povezanost s kvetiapiinom ni bila ugotovljena. Pri bolnikih s sumom na kardiomiopatijo ali miokarditis je treba zdravljenje s kvetiapiinom ponovno pretehtati.

Odtegnitev

Akutni odtegnitveni simptomi kot so nespečnost, slabost, glavobol, diareja, bruhanje, omotica in razdražljivost so bili opisani po takojšnjem prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom. Priporočeno je postopno, najmanj eno ali dva tedensko, prenehanje zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Starejši bolniki s psihozo, povezano z demenco

Kvetiapiin ni odobren za zdravljenje bolnikov s psihozo, povezano z demenco.

V randomiziranih, s placebom kontroliranih preskušanjih so v populaciji dementnih bolnikov ob uporabi nekaterih netipičnih antipsihotikov, zabeležili 3-kratno povečanje tveganja za možgansko-žilne neželene učinke. Mehanizem tega povečanja ni znan. Povečano tveganje ne sme biti izključeno za ostale antipsihotike in ostalo populacijo bolnikov. Pri bolnikih z dejavniki tveganja za možgansko kap je treba kvetiapiin uporabljati previdno.

V meta-analizi atipičnih antipsihotičnih zdravil so poročali, da je pri starejših bolnikih, ki imajo s psihozo povezano demenco, povečano tveganje za smrt v primerjavi s placebom. Toda v dveh 10-tedenskih s placebom kontroliranih študijah kvetiapiina pri isti populaciji bolnikov (n = 710, povprečna starost 83 let, razpon 56-99 let) je bila incidenca umrljivosti med prejemniki kvetiapiina 5,5 % in v skupini s placebom 3,2 %. Bolniki v teh preskušanjih so umrli zaradi različnih vzrokov, ki so se skladali s pričakovanji za to populacijo. Ti podatki ne dokazujejo vzročne povezanosti med zdravljenjem s kvetiapiinom in smrtjo pri starejših bolnikih z demenco.

Disfagija

Med uporabo kvetiapina je bila zabeležena disfagija (glejte poglavje 4.8). Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z večjim tveganjem za aspiracijsko pljučnico.

Zaprtost in zapora črevesa

Zaprtost predstavlja dejavnik tveganja za zaporo črevesa. Med uporabo kvetiapina sta bili opisani zaprtost in zapora črevesa (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki). To vključuje smrtne primere pri bolnikih z večjim tveganjem za zaporo črevesa, vključno s tistimi, ki sočasno prejemajo več zdravil, ki zmanjšujejo motiliteto črevesa; ti bolniki lahko navajajo simptome zaprtosti ali pa ne. Bolnike z zaporo črevesa/ileusom je treba obravnavati s skrbnim nadzorom in nujnim zdravljenjem.

Venska tromboembolija (VTE)

Pri uporabi antipsihotičnih zdravil so poročali o primerih venske tromboembolije. Ker so pri bolnikih zdravljenih z antipsihotiki pogosto prisotni dejavniki tveganja za vensko tromboembolijo, je potrebno opredeliti vse dejavnike tveganja za vensko tromboembolijo pred in med zdravljenjem s kvetiapihom, izvedejo pa naj se ustrezni preventivni ukrepi.

Pankreatitis

O pankreatitisu so poročali v kliničnih raziskavah in v obdobju po prihodu zdravila na trg. Dejavniki tveganja niso bili vzročno povezani v vseh poročilih iz obdobja po prihodu zdravila na trg, vendar so bili pri mnogih bolnikih prisotni dejavniki, za katere je znano, da so povezani s pankreatitisom, npr. zvišanje trigliceridov (glejte poglavje 4.4), žolčni kamni in uživanje alkohola.

Dodatne informacije

Podatki o uporabi kvetiapina v kombinaciji z valproatom ali litijem pri zdravljenju akutnih epizod zmerne do hude manije so omejeni; kombinirano zdravljenje pa so bolniki dobro prenašali (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Podatki so v 3. tednu pokazali aditivni učinek.

Laktoza

Tablete zdravila Seroquel vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Glede na primarne učinke kvetiapina na osrednji živčni sistem moramo biti previdni pri uporabi kvetiapina v kombinaciji z drugimi zdravili s centralnim delovanjem in pitjem alkohola.

Citokrom P450 (CYP) 3A4 je encim, ki je primarno odgovoren za presnovo kvetiapina s citokromom P450. V študijah interakcij na zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba kvetiapina (odmerek 25 mg) s ketokonazolom, zaviralcem CYP3A4, povzročila 5- do 8-kratni porast AUC kvetiapina. Sočasna uporaba kvetiapina z zaviralci CYP3A4 je zato kontraindicirana. Prav tako med zdravljenjem s kvetiapihom ni priporočljivo piti grenivkinega soka.

V preskušanjih s ponavljajočimi odmerki za oceno farmakokinetike kvetiapina, uporabljenega pred in med zdravljenjem s karbamazepinom (znan induktor jetrnih encimov), so pri bolnikih ugotovili, da sočasna uporaba karbamazepina pomembno zviša očistek kvetiapina. To povečanje očistka je zmanjšalo sistemsko izpostavljenost kvetiapihu (izmerjeno z AUC) v povprečju na 13-% izpostavljenost glede na uporabo samega kvetiapina; pri nekaterih bolnikih so opazili še večji učinek. Kot posledica tega medsebojnega delovanja lahko pride do nižjih plazemskih koncentracij, kar lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapihom.

Sočasno zdravljenje s kvetiapihom in fenitoinom (induktor mikrosomalnih encimov) povzroči izrazito povečanje očistka kvetiapina za približno 450 %. Pri bolnikih, ki prejemajo induktor jetrnih encimov, se zdravljenje s kvetiapihom lahko začne le, če zdravnik oceni, da so koristi zdravljenja s kvetiapihom večje kot tveganja pri prekinitvi zdravljenja z induktorjem jetrnih encimov. Pomembno je, da je vsaka

sprememba v zdravljenju z induktorjem postopna, in če je treba, lahko induktor nadomestimo z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (npr. natrijevim valproatom) (glejte poglavje 4.4).

Pri sočasnem jemanju kvetiapina z antidepresivom imipraminom (znanim zaviralcem CYP 2D6) ali fluoksetinom (znanim zaviralcem CYP 3A4 in CYP 2D6) se farmakokinetika kvetiapina ne spremeni v znatni meri.

Pri sočasnem jemanju kvetiapina z antipsihotikom risperidonom ali haloperidolom se farmakokinetika kvetiapina ne spremeni v znatni meri. Pri sočasni uporabi kvetiapina in tioridazina se poveča očistek kvetiapina za približno 70 %.

Pri sočasnem jemanju kvetiapina s cimetidinom se farmakokinetika kvetiapina ne spremeni.

Farmakokinetika litija se pri sočasnem jemanju s kvetiapihom ne spremeni.

V 6-tedenski randomizirani študiji litija in zdravila Seroquel SR v primerjavi s placebom in zdravilom Seroquel SR, pri odraslih bolnikih z akutno manijo, so v skupini z dodatkom litija opazili večjo incidenco ekstrapiramidnih povezanih dogodkov (zlasti tremorja), zaspanosti in povečanja telesne mase kot v skupini z dodatkom placeba (glejte poglavje 5.1).

Sočasno jemanje natrijevega valproata in kvetiapina ne spremeni njune farmakokinetike v klinično pomembnem obsegu. Retrospektivna študija otrok in mladostnikov, ki so prejeli valproat, kvetiapin ali oba, je ugotovila večjo incidenco levkopenije in nevtropenije v skupini, ki je prejela kombinirano zdravljenje, kot v skupinah, ki sta prejeli monoterapijo.

Formalne študije medsebojnega delovanja s pogosto uporabljanimi srčno-žilnimi zdravili niso bile izvedene.

Potrebna je previdnost pri jemanju kvetiapina sočasno z zdravili, za katere je znano, da povzročajo elektrolitsko neravnovesje ali podaljšajo QT interval.

Poročajo o lažno pozitivnih rezultatih encimskih preiskav (EIA) za določanje metadona in tricikličnih antidepresivov pri bolnikih, ki so prejeli kvetiapin. Priporoča se potrditev rezultatov encimskih preiskav s primerno kromatografsko tehniko.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Prvo trimesečje

Zmeren obseg objavljenih podatkov o izpostavljenih nosečnostih (med 300-1000 izidov nosečnosti), vključno s posameznimi poročili in nekaj opazovalnimi študijami, ne kaže povečanega tveganja za pojav malformacij zaradi zdravljenja. Kljub temu dokončnega sklepa, na podlagi vseh podatkov, ki so na voljo, ni mogoče narediti. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Kvetiapin se sme zato uporabljati med nosečnostjo le, če koristi zdravljenja upravičujejo možna tveganja.

Tretje trimesečje

Pri novorojenčkih, ki so bili v tretjem trimesečju nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (tudi kvetiapinu) se lahko pojavijo neželeni učinki, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, ki se lahko razlikujejo glede na resnost in trajanje po porodu. Poročali so o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, zaspanosti, dihalni stiski in motnjah hranjenja. Zato je treba novorojenčke skrbno spremljati.

Dojenje

Na podlagi zelo omejenih podatkov iz objavljenih poročil o izločanju kvetiapina v materino mleko pri človeku kaže, da je izločanje kvetiapina v terapevtskih odmerkih nekonsistentno. Zaradi pomanjkanja

zanesljivih podatkov se je treba odločiti bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja z zdravilom Seroquel, upoštevaje koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

Učinki kvetiapina na plodnost pri človeku niso ugotovljeni. Pri podganah so ugotovili učinke, povezane z zvišanjem prolaktina, vendar ti niso neposredno relevantni za človeka (glejte poglavje 5.3, Predklinični podatki).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zaradi svojih primarnih učinkov na osrednji živčni sistem lahko kvetiapin vpliva na dejavnosti, ki zahtevajo pozornost. Zato je potrebno bolnikom svetovati, da ne vozijo ali upravljajo s stroji, dokler ni znana njihova individualna dovzetnost za ta učinek.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki kvetiapina, o katerih so poročali najpogosteje ($\geq 10\%$), so zaspanost, omotica, suha usta, glavobol, odtegnitveni simptomi, zvišanje koncentracije trigliceridov v serumu, zvišanje koncentracije celokupnega holesterola (predvsem LDL holesterola), znižanje koncentracije HDL holesterola, povečanje telesne mase, znižanje hemoglobina in ekstrapiramidni simptomi.

Pogostnost pojavljanja neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem s kvetiapihom, je navedena v spodnji preglednici (Preglednica 1) v skladu z obliko, ki jo priporoča Council for International Organizations of Medical Sciences (delovna skupina CIOMS III, 1995).

Preglednica 1 Neželeni učinki, povezani z zdravljenjem s kvetiapihom

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot sledi: zelo pogosti ($> 1/10$), pogosti ($> 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($> 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($> 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	znižan hemoglobin ²²	levkopenija ^{1, 28} , zmanjšanje števila nevtrofilcev, povečanje števila eozinofilcev ²⁷	trombocitopenija, anemija, zmanjšano število trombocitov ¹³	agranulocitoza ²⁶		nevtropenija ¹
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			preobčutljivost (vključno z alergijskimi kožnimi reakcijami)		anafilaktična reakcija ⁵	
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>		hiperprolaktinemija ¹⁵ , znižanje celotnega T ₄ ²⁴ , znižanje prostega T ₄ ²⁴ , znižanje celotnega T ₃ ²⁴ , zvišanje TSH ²⁴	znižanje prostega T ₃ ²⁴ , hipotiroidizem ²¹		neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona	

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	zvišanje koncentracije trigliceridov v serumu ^{10,30} zvišanje celotnega holesterola (pretežno holesterola LDL) ^{11,30} znižanje holesterola HDL ^{17,30} , povečanje telesne mase ^{8,30}	povečan apetit, zvišanje glukoze v krvi do hiperglikemične ravni ^{6, 30}	hiponatriemija ¹⁹ , sladkorna bolezen ^{1,5,6}	metabolični sindrom ²⁹	poslabšanje obstoječe sladkorne bolezni	
<i>Psihiatrične motnje</i>		nenormalne sanje in nočne more, samomorilno razmišljanje in samomorilno vedenje ²⁰		somnambulizem in podobne reakcije, npr. govorjenje med spanjem ali s spanjem povezana motnja hranjenja		
<i>Bolezni živčevja</i>	omotica ^{4, 16} , zaspanost ^{2,16} , glavobol, ekstrapiramidni simptomi ^{1, 21}	dizartrija	konvulzije ¹ , sindrom nemirnih nog, zapoznela (tardivna) diskinezija ^{1, 5} , sinkopa ^{4,16}			
<i>Srčne bolezni</i>		tahikardija ⁴ , palpitacije ²³	podaljšanje QT ^{1,12, 18} bradikardija ³²			
<i>Očesne bolezni</i>		zamegljen vid				
<i>Žilne bolezni</i>		ortostatska hipotenzija ^{4,16}		venska tromboembolija ¹		
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		dispneja ²³	rinitis			
<i>Bolezni prebavil</i>	suha usta	zaprtost, dispepsija, bruhanje ²⁵	disfagija ⁷	pankreatitis ¹ , zapora črevesa/ileus		

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		zvišanje alanin-aminotransferaze (ALT) v serumu ³ , zvišanje gama-GT ³	zvišanje aspartat-aminotransferaze (AST) v serumu ³	zlatenica ⁵ , hepatitis		
<i>Bolezni kože in podkožja</i>					angioedem ⁵ , Stevens-Johnsonov sindrom ⁵	toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>					rabdomioliza	
<i>Bolezni sečil</i>			zastoj urina			
<i>Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju</i>						neonatalni odtegnitveni sindrom ³¹
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>			spolna disfunkcija	priapizem, galaktoreja, oteklost dojk, menstrualne motnje		
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	odtegnitveni (prekinitveni) simptomi ^{1,9}	blaga astenija, periferni edemi, razdražljivost, zvišana telesna temperatura		maligni nevroleptični sindrom ¹ , hipotermija		
<i>Preiskave</i>				zvišanje kreatin-fosfokinaze v krvi ¹⁴		

(1) Glejte poglavje 4.4.

(2) Pojavi se lahko zaspanost, ponavadi v prvih dveh tednih zdravljenja, ki med nadaljnjo uporabo kvetiapina praviloma mine.

(3) Pri nekaterih bolnikih, ki so dobivali kvetiapin, so opazili asimptomatsko zvišanje (premik od običajnega do > 3X ULN kadarkoli) serumskih transaminaz (ALT, AST) ali gama-GT. Ta zvišanja so bila med nadaljevanjem zdravljenja s kvetiapihom ponavadi reverzibilna.

(4) Tako kot druga antipsihotična zdravila, ki delujejo tudi kot blokatorji adrenergičnih receptorjev alfa₁, tudi kvetiapin pogosto povzroči ortostatsko hipotenzijo, ki je povezana z omotico, tahikardijo in pri nekaterih bolnikih s sinkopo. To se še zlasti dogaja v začetnem obdobju titriranja odmerka (glejte poglavje 4.4).

(5) Izračuni pogostnosti teh neželenih učinkov zajemajo le podatke pridobljene po prihodu kvetiapina (v obliki s takojšnjim sproščanjem) na trg.

(6) Glukoza v krvi na tešče ≥ 126 mg/dl (≥7,0 mmol/l) ali glukoza v krvi, ki ni izmerjena na tešče, ≥ 200 mg/dl (≥11,1 mmol/l) vsaj enkrat.

- (7) Pogostejše pojavljanje disfagije med uporabo kvetiapina v primerjavi s placebom so zabeležili samo v kliničnih preskušanjih pri bipolarni depresiji.
- (8) Na podlagi >7 % povečanja telesne mase v primerjavi z izhodiščem. Pojavi se pretežno v prvih tednih zdravljenja pri odraslih.
- (9) V akutnem, s placebom kontroliranim preskušanju (monoterapija), kateri je ocenjeval odtegnitvene simptome, so opazili naslednje odtegnitvene simptome: nespečnost, slabost, glavobol, diarejo, bruhanje, omotico in razdražljivost. Incidenca simptomov se je signifikantno zmanjšala po enem tednu po odtegnitvi.
- (10) Trigliceridi ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (bolniki, stari ≥ 18 let) ali ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (bolniki, stari < 18 let) vsaj v enem primeru.
- (11) Holesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (bolniki, stari ≥ 18 let) ali ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (bolniki, stari < 18 let) vsaj v enem primeru. Povečanje LDL holesterola ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) je bilo opisano v zelo pogostih primerih. Povprečna sprememba pri bolnikih, ki imajo to povečanje je bila 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
- (12) Glejte besedilo spodaj.
- (13) Število trombocitov ob enkratni priložnosti $\leq 100 \times 10^9/L$.
- (14) Na podlagi poročil o neželenih učinkih v kliničnih raziskavah. Zvišanje krvnih vrednosti kreatin - fosfokinaze, ki ni povezana z malignim nevroleptičnim sindromom.
- (15) Koncentracija prolaktina (bolniki v starosti ≥ 18 let): > 20 $\mu\text{g/l}$ moški (>869.56 pmol/L), > 30 $\mu\text{g/l}$ (>1304.34 pmol/L) ženske ob kateremkoli času.
- (16) Lahko povzroči padce.
- (17) Holesterol HDL: < 40 mg/dl (1.025 mmol/l) moški; < 50 mg/dl (1.282 mmol/l) ženske kadarkoli.
- (18) Pojav bolnikov, ki imajo spremembo QTc iz < 450 msek na ≥ 450 msek z ≥ 30 msek povečanjem. V s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih s kvetiapihom je bila povprečna sprememba in pojav bolnikov, ki imajo klinično signifikantno spremembo QTc, podobna med placebom in kvetiapihom
- (19) Premik z > 132 mmol/l na ≤ 132 mmol/l ob vsaj eni priložnosti.
- (20) Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja s kvetiapihom so bili opaženi primeri razmišljanja o samomoru in samomorilno vedenje (glejte poglavje 4.4 in 5.1).
- (21) Glejte poglavje 5.1
- (22) Znižanje hemoglobina na ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) pri moških in ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) pri ženskah se je vsaj enkrat pojavilo pri 11% bolnikov, ki so prejeli kvetiapin v vseh preskušanjih vključno z odprtimi deli preizkušanj. Pri teh bolnikih, je bilo povprečno največje znižanje hemoglobina kadarkoli -1,50 g/dl.
- (23) To je bilo pogosto opisano v okoliščinah s tahikardijo, omotico, ortostatsko hipotenzijo in/ali osnovno boleznijo srca oz. dihal.
- (24) Na podlagi sprememb od normalne izhodiščne do potencialno klinično pomembne vrednosti kadarkoli po izhodišču v vseh preskušanjih. Spremembe celotnega T_4 , prostega T_4 , celotnega T_3 in prostega T_3 so opredeljene kot $< 0,8$ -kratna spodnja normalna meja (pmol/l) in sprememba TSH kot > 5 mIU/l kadarkoli.
- (25) Na podlagi večje pogostnosti bruhanja med starejšimi bolniki (starimi ≥ 65 let).
- (26) Na podlagi spremembe števila nevtrofilcev z $\geq 1,5 \times 10^9/l$ izhodiščno na $< 0,5 \times 10^9/l$ kadar koli med zdravljenjem in na podlagi bolnikov s hudo nevtropenijo ($< 0,5 \times 10^9/L$) in okužbo tekom vseh kliničnih raziskav s kvetiapihom (glejte poglavje 4.4).
- (27) Na podlagi odklonov od normalnih izhodiščnih vrednosti do potencialno klinično pomembnih vrednosti kadarkoli v kliničnih raziskavah. Premiki so opredeljeni kot zvišanje števila eozinofilcev kadarkoli $> 1 \times 10^9$ celic/l.
- (28) Na podlagi odklonov od normalnih izhodiščnih vrednosti do potencialno klinično pomembnih vrednost kadarkoli v kliničnih raziskavah. Premiki so opredeljeni kot $\leq 3 \times 10^9$ celic/l kadarkoli.
- (29) Na podlagi poročil o neželenih učinkih metabolnega sindroma iz vseh kliničnih raziskav s kvetiapihom.
- (30) V kliničnih raziskavah so pri nekaterih bolnikih opazili poslabšanje več kot enega od metabolnih dejavnikov – telesne mase, glukoze v krvi in lipidov (glejte poglavje 4.4).
- (31) Glejte poglavje 4.6.
- (32) Lahko se pojavi ob uvedbi zdravljenja ali kmalu po njej in jo lahko spremljata hipotenzija in/ali sinkopa. Pogostnost temelji na zabeleženih neželenih učinkih bradikardije in povezanih dogodkov v vseh kliničnih preskušanjih s kvetiapihom.

Primeri podaljšanja QT intervala, ventrikularne aritmije, nenadne nepojasnjene smrti, kardialnega aresta in 'torsades de pointes' so bili poročani pri uporabi nevroleptikov in se smatrajo za razreden učinek.

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih je treba upoštevati iste neželene učinke zdravila, kot so zgoraj opisani za odrasle. Naslednja preglednica povzema neželene učinke zdravila, ki se pri otrocih in mladostnikih (starih od 10 do 17 let) pojavljajo v višji kategoriji pogostnosti kot v odrasli populaciji, ali neželene učinke zdravila, ki niso bili ugotovljeni v odrasli populaciji.

Preglednica 2 Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih, povezani z zdravljenjem s kvetiapiinom in ki se pojavljajo z večjo pogostnostjo kot pri odraslih ali pri odraslih niso bili ugotovljeni

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot sledi: zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100 do < 1/10), občasni (> 1/1.000 do < 1/100), redki (> 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
Bolezni endokrinega sistema	zvišanje prolaktina ¹	
Presnovne in prehranske motnje	večji apetit	
Bolezni živčevja	ekstrapiramidni simptomi ^{3, 4}	sinkopa
Žilne bolezni	zvišanje krvnega tlaka ²	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		rinitis
Bolezni prebavil	bruhanje	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		razdražljivost ³

1. Koncentracija prolaktina (bolniki, stari < 18 let): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) moški, > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) ženske kadarkoli. Pri manj kot 1 % bolnikov se je koncentracija prolaktina zvišala na > 100 µg/l.
2. Na podlagi sprememb nad klinično pomembnimi pragi (prirejeno po merilih *National Institutes of Health*) ali zvišanja sistoličnega tlaka > 20 mmHg ali diastoličnega tlaka > 10 mmHg kadarkoli v dveh akutnih (3- do 6-tedenskih) s placebom kontroliranih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih.
3. Opomba: Pogostnost se ujema z ugotovljeno pri odraslih, toda pri otrocih in mladostnikih ima lahko drugačne klinične posledice kot pri odraslih.
4. Glejte poglavje 5.1.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Na splošno so bili opisani znaki in simptomi posledica pretiranih znanih farmakoloških učinkov zdravilne učinkovine, tj. zaspanost in sedacija, tahikardija in hipotenzija. Preveliko odmerjanje lahko vodi do podaljšanja intervala QT, konvulzij, *statusa epilepticus*, rhabdmiolize, depresije dihanja, zastoja urina, zmedenosti, delirija in/ali agitiranosti, kome in smrti. Učinki prevelikega odmerjanja lahko bolj ogrožajo bolnike z obstoječo hudo srčno-žilno boleznijo (glejte poglavje 4.4, ortostatska hipotenzija).

Obvladovanje prevelikega odmerjanja

Specifičnega antidota za kvetiapin ni. Pri hudih znakih zastrupitve je treba pomisliti na možnost zaužitja več različnih zdravil. Priporočljivi so postopki intenzivne terapije, vključno z vzpostavitvijo in vzdrževanjem prehodnih dihalnih poti, zagotovitvijo ustrezne oksigenacije in ventilacije ter nadziranjem in podporo srčno-žilnega sistema.

Na podlagi objavljene literature se lahko bolnike z delirijem ali agitiranostjo in čistim antiholinergičnim sindromom, zdravi z uporabo fizostigmina 1-2 mg (med stalno kontrolo EKG). To ni priporočljivo kot standardno zdravljenje in sicer zaradi potencialnega negativnega učinka fizostigmina na prevodnost srca. Fizostigmin se lahko uporablja le, če ni nobenih motenj EKG. Fizostigmin se ne sme uporabljati v primeru disaritmij, katerih koli stopenj srčnega bloka ali razširitve QRS.

Čeprav možnosti preprečevanja absorpcije prevelikih odmerkov niso preučevali, lahko razmislimo tudi o možnosti uporabe praznjenja želodca pri hudih zastupitvah in ga izvesti, če je mogoče, v eni uri po zaužitju. Lahko razmislimo tudi o uporabi aktivnega oglja.

V primerih prevelikega odmerjanja kvetiapina je treba refraktarno hipotenzijo zdraviti z ustreznimi ukrepi, npr. intravenskimi tekočinami in/ali simpatikomimetičnimi zdravili. Adrenalinu in dopaminu se je treba izogniti, ker lahko beta-stimulacija v primeru alfa-blokade s kvetiapihom poslabša hipotenzijo.

Natančen zdravniški nadzor in spremljanje sta potrebna, dokler si bolnik ne opomore.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antipsihotiki

Oznaka ATC: N05A H04

Mehanizem delovanja

Kvetiapin je atipični antipsihotik. Kvetiapin in norkvetiapin, njegov aktivni presnovek v človeški plazmi, delujeta na širok spekter nevrotansmiterskih receptorjev. Kvetiapin in norkvetiapin imata afiniteto za možganske receptorje za serotonin ($5HT_2$) in dopamin (D_1 in D_2). Domnevno ta kombinacija antagonističnega delovanja na receptorje in večja selektivnost za receptorje $5HT_2$ v primerjavi z receptorji D_2 prispeva h kliničnim antipsihotičnim lastnostim zdravila Seroquel in majhni nagnjenosti k ekstrapiramidnim neželenim učinkom (EPU) v primerjavi s tipičnimi antipsihotiki. Kvetiapin in norkvetiapin nimata upoštevanja vredne afinitete za benzodiazepinske receptorje, imata pa veliko afiniteto za histaminergične receptorje in adrenergične receptorje alfa 1, zmerno afiniteto za adrenergične receptorje alfa 2 ter zmerno do veliko afiniteto za več muskarinskih receptorjev. K terapijski antidepresivni učinkovitosti zdravila Seroquel morda pripomore norkvetiapin z zavrtjem NET in delnim agonističnim delovanjem na mestih $5HT_{1A}$.

Farmakodinamični učinki

Kvetiapin je aktiven v testih antipsihotičnega delovanja, npr. pogojevanem izogibanju. Blokira tudi delovanje agonistov dopamina (merjeno vedenjsko ali elektrofiziološko) in zvišuje koncentracijo presnovkov dopamina, ki so nevrokemični kazalci blokade receptorjev D_2 .

V predkliničnih testih, ki napovedujejo EPU (ekstrapiramidne neželene učinke), se kvetiapin razlikuje od tipičnih antipsihotikov in ima atipičen profil. Kvetiapin po kronični uporabi ne povzroči supersenzitivnosti dopaminskih receptorjev D_2 . Ob odmerkih, ki učinkovito blokirajo dopaminske receptorje D_2 , povzroči kvetiapin le šibko katalapsijo. Kvetiapin je selektiven za limbični sistem; to se kaže po kronični uporabi z depolarizacijsko blokado mezolimbičnih, ne pa nigrostriatnih nevronov, ki

vsebujejo dopamin. Pri opicah vrste Cebus, senzibiliziranih s haloperidolom ali naivnih za zdravila, kaže kvetiapin po akutni in kronični uporabi minimalno distonično nagnjenost (glejte poglavje 4.8).

Klinična učinkovitost

Shizofrenija

Rezultati treh s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj pri bolnikih s shizofrenijo pri različnih odmerkih kvetiapina ne kažejo na razlike glede pogostnosti EPU ali sočasne uporabe antiholinergikov med skupino, ki je prejela zdravilo Seroquel, in skupino, ki je prejela placebo. V nadzorovanem preskušanju s placebom z ustaljenimi odmerki kvetiapina v območju od 75 do 750 mg/dan niso dokazali povečanja EPS ali sočasne uporabe antiholinergikov. Dolgoročna učinkovitost zdravila Seroquel za preprečevanje recidivov shizofrenije ni preverjena v slepljenih kliničnih preskušanjih. V odprtih preskušanjih pri bolnikih s shizofrenijo je kvetiapin pri bolnikih, ki so se uvodoma odzvali na zdravljenje, učinkovito ohranil klinično izboljšanje med nadaljevanjem zdravljenja, kar nakazuje določeno dolgoročno učinkovitost.

Bipolarna motnja

V štirih s placebom nadzorovanih preskušanjih, od katerih so v dveh uporabili kvetiapin kot samostojno zdravljenje in v kombiniranem zdravljenju z litijem ali valproatom, so ocenjevali odmerke zdravila Seroquel do 800 mg/dan pri zdravljenju zmernih do hudih maničnih epizod; opazili niso nobenih razlik v pogostnosti EPU ali sočasne uporabe antiholinergikov med skupino, ki je prejela zdravilo Seroquel, in skupino, ki je prejela placebo.

Pri zmanjševanju maničnih simptomov pri bolnikih z zmernimi do hudimi maničnimi epizodami po 3 in 12 tednih je bilo zdravilo Seroquel v dveh preskušanjih samostojnega zdravljenja učinkovitejše v primerjavi s placebom. Ni podatkov iz dolgotrajnih študij, ki bi pokazali učinkovitost zdravila Seroquel pri preprečevanju poznejših maničnih ali depresivnih epizod. Podatki o uporabi zdravila Seroquel v kombinaciji z valproatom ali litijem pri zdravljenju akutnih zmernih do hudih maničnih epizod po 3 in 6 tednih so omejeni; kombinirano zdravljenje pa so bolniki dobro prenašali. Podatki so v 3. tednu pokazali aditivni učinek. V drugi študiji pa v 6. tednu aditivnega učinka niso dokazali.

Povprečna mediana odmerka zdravila Seroquel v zadnjem tednu pri bolnikih, ki so se na zdravilo odzivali, je bila približno 600 mg/dan, približno 85 % teh bolnikov pa je bilo v območju odmerkov med 400 in 800 mg/dan.

V štirih 8-tedenskih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z zmernimi do hudimi depresivnimi epizodami v okviru bipolarnе motnje I ali II, je bilo zdravilo Seroquel v odmerkih 300 mg in 600 mg statistično značilno boljše od placeba pri relevantnih merilih izida: povprečnem izboljšanju MADRS in odzivu, opredeljenem kot izboljšanje celotnega seštevka MADRS za vsaj 50 % v primerjavi z izhodiščem. Velikost učinka se ni razlikovala med bolniki, ki so dobivali 300 mg zdravila Seroquel, in tistimi, ki so dobivali odmerek 600 mg.

V nadaljevalni fazi dveh od teh študij je bilo dokazano, da je dolgotrajno zdravljenje bolnikov, ki so se odzvali na zdravilo Seroquel 300 mg ali 600 mg, učinkovito v primerjavi s placebom, kar zadeva simptome depresije, ne pa, kar zadeva simptome manije.

V dveh študijah preprečevanja recidivov so ocenjevali zdravilo Seroquel v kombinaciji s stabilizatorji razpoloženja pri bolnikih z maničnimi, depresivnimi ali mešanimi epizodami razpoloženja. Kombinacija z zdravilom Seroquel je čas do recidiva katerekoli motnje razpoloženja (manične, mešane ali depresivne) podaljšala bolj kot monoterapija s stabilizatorji razpoloženja. Zdravilo Seroquel so uporabljali dvakrat na dan v skupnem odmerku od 400 do 800 mg na dan, kot kombinirano terapijo z litijem ali valproatom.

V 6-tedenski randomizirani študiji litija in zdravila Seroquel SR v primerjavi s placebom in zdravilom Seroquel SR, pri odraslih bolnikih z akutno manijo, je bila razlika v povprečnem izboljšanju po lestvici YMRS med skupino z dodatkom litija in skupino z dodatkom placeba 2,8 točke, razlika v odstotku odzivnih bolnikov (odzivnost je bila opredeljena kot 50 % izboljšanje v primerjavi z

izhodiščnim YMRS) pa je bila 11 % (79 % v skupini z dodatkom litija in 68 % v skupini z dodatkom placeba).

V eni dolgoročni študiji (do 2 leti zdravljenja), ki je ocenjevala preprečevanje recidivov pri bolnikih z maničnimi, depresivnimi ali mešanimi razpoloženskimi epizodami, je bil kvetiapin pri bolnikih z bipolarno motnjo I superioren nad placebom, kar zadeva čas do recidiva kateregakoli razpoloženskega dogodka (maničnega, mešanega ali depresivnega). Število bolnikov z epizodo motnje razpoloženja je bilo 91 (22,5%) v skupini bolnikov, ki je prejela kvetiapin, 208 (51,5%) v skupini bolnikov, ki je prejela placebo in 95 (26,1%) v skupini, ki je prejela litij. Pri bolnikih, ki so se odzvali na akutno zdravljenje s kvetiapiinom, rezultati primerjave nadaljevalnega zdravljenja s kvetiapiinom in prehoda na litij kažejo, da prehod na litij ni povezan s podaljšanjem časa do naslednjega recidiva motnje razpoloženja.

Klinična preskušanja so pokazala, da je zdravilo Seroquel pri shizofreniji in maniji učinkovito pri uporabi dvakrat na dan, čeprav je farmakokinetična razpolovna doba kvetiapina približno 7 ur. To dodatno podpirajo podatki študije s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET), kjer so ugotovili, da so receptorji 5HT₂ in D₂ zasedeni s kvetiapiinom do 12 ur. Varnost in učinkovitost odmerkov, večjih od 800 mg/dan, nista bili ocenjeni.

Klinična varnost

V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih pri shizofreniji in bipolarni maniji je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov podobna kot pri placebu (shizofrenija: 7,8 % s kvetiapiinom, 8,0 % s placebom; bipolarna manija: 11,2 % s kvetiapiinom in 11,4 % s placebom). V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih pri MDD in bipolarni depresiji je bil delež ekstrapiramidnih simptomov večji med prejemniki kvetiapina kot med prejemniki placeba. V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bipolarni depresiji je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo kvetiapina 8,9 % in med uporabo placeba 3,8 %. V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih monoterapije pri hudi depresivni motnji je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo zdravila Seroquel SR 5,4 % in med uporabo placeba 3,2 %. V kratkotrajnem, s placebom kontroliranim kliničnem preskušanju monoterapije pri starejših bolnikih s hudo depresivno motnjo je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo zdravila Seroquel SR 9,0 % in med uporabo placeba 2,3 %. Ne pri bipolarni depresiji ne pri MDD ni incidenca posameznih neželenih učinkov (npr. akatizije, ekstrapiramidne motnje, tremorja, diskinezije, distonije, nemira, nehotnih mišičnih kontrakcij, psihomotorične hiperaktivnosti in mišične togosti) v nobeni terapevtski skupini preseгла 4 %.

V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih študijah s stalnim odmerkom (od 50 do 800 mg/dan), ki so trajale od 3 do 8 tednov, se je prejemnikom kvetiapina telesna masa v povprečju povečala od 0,8 kg z dnevnim odmerkom 50 mg do 1,4 kg z dnevnim odmerkom 600 mg (z manjšim povečanjem z dnevnim odmerkom 800 mg); pri prejemnikih placeba je bilo to povečanje 0,2 kg. Odstotek bolnikov, ki so prejeli kvetiapin in se jim je telesna masa povečala za ≥ 7 %, je segal od 5,3 % z dnevnim odmerkom 50 mg do 15,5 % z dnevnim odmerkom 400 mg (z manjšim povečanjem z dnevnima odmerkoma 600 mg in 800 mg); pri bolnikih, ki so prejeli placebo, je bilo to povečanje 3,7 %.

6-tedenska randomizirana študija litija in zdravila Seroquel SR v primerjavi s placebom in zdravilom Seroquel SR pri odraslih bolnikih z akutno manijo je pokazala več neželenih učinkov s kombinacijo zdravila Seroquel SR in litija (63 % v primerjavi z 48 % z zdravilom Seroquel SR v kombinaciji s placebom). Rezultati o varnosti so pokazali večjo incidenco ekstrapiramidnih simptomov v skupini z dodatkom litija (16,8 %) kot v skupini z dodatkom placeba (6,6 %); večinoma je šlo za tremor - opazili so ga pri 15,6 % bolnikov v skupini z dodatkom litija in pri 4,9 % bolnikov v skupini z dodatkom placeba. Incidenca zaspanosti je bila večja v skupini, ki je prejela zdravilo Seroquel SR z dodatkom litija (12,7 %) kot v skupini, ki je prejela zdravilo Seroquel SR z dodatkom placeba (5,5 %). Poleg tega je bil ob koncu zdravljenja delež povečanja telesne mase (≥ 7 %) v skupini z dodatkom litija večji (8,0 %) kot v skupini z dodatkom placeba (4,7 %).

Dolgotrajnejša preskušanja za preprečevanje ponovitev so imela odprto obdobje (ki je trajalo od 4 do 36 tednov); med odprtim obdobjem so bolniki prejeli kvetiapin, sledilo pa je randomizirano obdobje odtegnitve, med katerim so bolnike randomizirali na kvetiapin ali placebo. Pri bolnikih, randomiziranih na kvetiapin, je bilo povprečno povečanje telesne mase med odprtim obdobjem 2,56 kg, do 48. tedna randomiziranega obdobja pa je bilo povprečno povečanje telesne mase 3,22 kg v primerjavi z izhodiščem odprtega obdobja. Pri bolnikih, randomiziranih na placebo, je bilo povprečno povečanje telesne mase med odprtim obdobjem 2,39 kg, do 48. tedna randomiziranega obdobja pa je bilo povprečno povečanje telesne mase 0,89 kg v primerjavi z izhodiščem odprtega obdobja.

V študijah, kontroliranih s placebom, pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco, incidenca možgansko-žilnih neželenih učinkov na 100 bolnikovih let med bolniki, ki so dobivali kvetiapin, ni bila višja, kot v skupini s placebom.

V vseh kratkotrajnih preskušanjih monoterapije, kontroliranih s placebom, pri bolnikih z izhodiščnim številom nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$ je bila incidenca vsaj ene spremembe števila nevtrofilcev na $< 1,5 \times 10^9/l$ pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapihom 1,9 % in 1,5 % pri bolnikih, ki so dobivali placebo. Incidenca sprememb na $> 0,5$ do $< 1,0 \times 10^9/l$ je bila med prejemniki kvetiapina in placeba enaka (0,2 %). V vseh kliničnih preskušanjih (s placebom kontroliranih, odprtih in s primerjalno učinkovino) pri bolnikih z izhodiščnim številom nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$ je bila incidenca vsaj ene spremembe števila nevtrofilcev na $< 1,5 \times 10^9/l$ med prejemniki kvetiapina, ki so imeli izhodiščno število nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$ 2,9 % in na $< 0,5 \times 10^9/l$ 0,21 % pri bolnikih, ki so prejeli kvetiapin.

Zdravljenje s kvetiapihom je bilo povezano z odmerkom, povezanim znižanjem koncentracije ščitničnih hormonov. Incidenca sprememb TSH je bila 3,2 % s kvetiapihom in 2,7 % s placebom. Incidenca recipročnih, potencialno klinično pomembnih sprememb T3 ali T4 in TSH je bila v teh preskušanjih majhna in opažene spremembe koncentracije ščitničnih hormonov niso bile povezane s klinično simptomatskim hipotiroidizmom.

Znižanje celotnega in prostega T₄ je bilo največje v prvih šestih tednih zdravljenja s kvetiapihom. Med dolgotrajnim zdravljenjem ni prišlo do dodatnega znižanja. V približno 2/3 vseh primerov je učinek na celotni in prosti T4 po prenehanju zdravljenja s kvetiapihom izginil, ne glede na trajanje zdravljenja.

Katarakte/zamotnitev očesne leče

V kliničnih preskušanjih, kjer so ocenjevali vpliv zdravila Seroquel (200-800 mg/dan) na nastanek katarakte, v primerjavi z risperidonom (2-8 mg/dan) pri bolnikih s shizofrenijo ali shizofrenimi motnjami, odstotek bolnikov s povečano stopnjo motnosti očesne leče, pri zdravilu Seroquel ni bil višji (4%) v primerjavi z risperidonom (10 %) pri bolnikih, ki so zdravilo prejeli vsaj 21 mesecev.

Pediatrična populacija

Klinična učinkovitost

Učinkovitost in varnost zdravila Seroquel so raziskali v 3-tedenski, s placebom kontrolirani študiji za zdravljenje manije (n = 284 bolnikov v ZDA, starih od 10 do 17 let). Približno 45 % te populacije bolnikov je imelo dodatno diagnozo ADHD (motnje s pomanjkanjem pozornosti in hiperaktivnostjo). Poleg tega je bila opravljena 6-tedenska, s placebom kontrolirana študija za zdravljenje shizofrenije (n = 222 bolnikov, starih od 13 do 17 let). Iz obeh študij so bili izključeni bolniki, za katere je bilo znano, da se ne odzovejo na zdravilo Seroquel. Zdravljenje z zdravilom Seroquel so začeli s 50 mg na dan; odmerki so nato 2. dan povečali na 100 mg na dan, potem pa so odmerki titrirali do ciljnega odmerka (manija od 400 do 600 mg na dan, shizofrenija od 400 do 800 mg na dan) v korakih po 100 mg na dan in z uporabo dvakrat ali trikrat na dan.

V študiji manije je bila razlika v povprečni spremembi po metodi najmanjših kvadratov celotnega seštevka YMRS v primerjavi z izhodiščem (učinkovina minus placebo) -5,21 za zdravilo Seroquel 400 mg/dan in -6,56 za zdravilo Seroquel 600 mg/dan. Deleži odzivnih (izboljšanje YMRS za ≥ 50 %) so bili 64 % za zdravilo Seroquel 400 mg/dan, 58 % za 600 mg/dan in 37 % v kraku s placebom.

V študiji shizofrenije je bila razlika v povprečni spremembi po metodi najmanjših kvadratov celotnega seštevka PANSS v primerjavi z izhodiščem (učinkovina minus placebo) -8,16 za zdravilo Seroquel 400 mg/dan in -9,29 za zdravilo Seroquel 800 mg/dan. Ne shema z nižjim odmerkom (400 mg/dan) ne shema z višjim odmerkom (800 mg/dan) kvetiapina nista bili boljši od placeba, kar zadeva odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv (odziv je bil opredeljen kot ≥ 30 % zmanjšanje celotnega seštevka PANSS v primerjavi z izhodiščem). Tako pri manji kot pri shizofreniji so večji odmerki dosegli številsko manjše deleže odziva.

Tretje kratkotrajno, s placebom kontrolirano preskušanje monoterapije z zdravilom Seroquel SR pri otrocih in mladostnikih (starih od 10 do 17 let) z bipolarno depresijo ni dokazalo učinkovitosti.

Podatkov o vzdrževanju učinka ali preprečevanju ponovitve za to starostno skupino ni.

Klinična varnost

V kratkotrajnih pediatričnih preskušanjih s kvetiapihom, opisanih zgoraj, so bili deleži ekstrapiramidnih simptomov v preskušanju pri shizofreniji v kraku z učinkovino 12,9 % in v kraku s placebom 5,3 %, v preskušanju pri bipolarni maniji 3,6 % (učinkovina) in 1,1 % (placebo) ter v preskušanju pri bipolarni depresiji 1,1 % (učinkovina) in 0 % (placebo). Delež povečanja telesne mase za ≥ 7 % od izhodiščne je bil v preskušanjih pri shizofreniji in bipolarni maniji v kraku z učinkovino 17 % in v kraku s placebom 2,5 %, v preskušanju pri bipolarni depresiji pa 12,5 % (učinkovina) in 6 % (placebo). Delež s samomorom povezanih dogodkov je bil v preskušanju pri shizofreniji v kraku z učinkovino 1,4 % in v kraku s placebom 1,3 %, v preskušanju pri bipolarni maniji 1,0 % (učinkovina) in 0 % (placebo) in v preskušanju pri bipolarni depresiji 1,1 % (učinkovina) in 0 % (placebo). V fazi podaljšane spremljanja po zdravljenju v preskušanju pri bipolarni depresiji so zabeležili dva dodatna s samomorom povezana dogodka pri dveh bolnikih; eden od obeh bolnikov je v času dogodka prejemal kvetiapin.

Dolgoročna varnost

Dodatni podatki o varnosti izvirajo iz 26-tedenskega odprtega nadaljevanja akutnih preskušanj (n = 380 bolnikov), med katerim so zdravilo Seroquel uporabljali v prilagodljivih odmerkih od 400 do 800 mg na dan. Pri otrocih in mladostnikih je bilo opisano zvišanje krvnega tlaka; večji apetit, ekstrapiramidni simptomi in zvišanje prolaktina v serumu pa so bili pri otrocih in mladostnikih opisani pogostejše kot pri odraslih bolnikih (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Kar zadeva povečanje telesne mase, je bila v primeru korekcije za normalno rast v daljšem obdobju kot mera klinično pomembne spremembe uporabljeno povečanje za vsaj 0,5 standardnega odklona od izhodiščnega indeksa telesne mase (ITM); to merilo je izpolnilo 18,3 % bolnikov, ki so kvetiapin dobivali vsaj 26 tednov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Kvetiapin se po peroralnem vnosu dobro absorbira in obsežno presnavlja. Jemanje zdravila s hrano na biološko uporabnost kvetiapina nima pomembnega vpliva. Koncentracija v ravnotežnem stanju aktivnega metabolita norkvetiapina je 35 % delež koncentracije opažene pri kvetiapinu. Farmakokinetika kvetiapina in norkvetiapina je v odobrenem razponu odmerkov linearna.

Porazdelitev

Približno 83% kvetiapina se veže na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Kvetiapin se izdatno presnovi v jetrih. Po uporabi radioaktivno označenega kvetiapina predstavlja matična spojina manj kot 5 % nespremenjene snovi v urinu ali blatu. Raziskave *in vitro* kažejo, da je CYP3A4 glavni encim, odgovoren za presnovo kvetiapina s citokromom P450. Norkvetiapin v prvi vrsti nastaja in se odstranjuje s CYP3A4.

Približno 73 % radioaktivnosti se izloči v urinu in 21 % v blatu.

Kvetiapin in več njegovih presnovkov (vključno z norkvetiapinom) *in vitro* rahlo zavirajo delovanje encimov 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4 humanega citokroma P450. *In vitro* je zavrtje CYP opazno le v koncentracijah, ki so približno 5- do 50-krat višje od koncentracij pri človeku, če je zdravilo uporabljeno v odmerkih od 300 do 800 mg/dan. Na podlagi teh rezultatov *in vitro* ni verjetno, da bi sočasna uporaba kvetiapina z drugimi zdravili klinično pomembno zavrla presnovo drugih zdravil s citokromom P450. Študije na živalih kažejo, da lahko kvetiapin inducira encime citokroma P450. Toda v specifični študiji medsebojnega delovanja pri psihotičnih bolnikih po uporabi kvetiapina niso ugotovili večje aktivnosti citokroma P450.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja kvetiapina in norkvetiapina je približno 7 oziroma 12 ur.

Povprečni molarni delež odmerka prostega kvetiapina in norkvetiapina, aktivnega presnovka v človeški plazmi, je < 5 % izločen v urinu.

Posebne skupine bolnikov

Spol

Kinetika kvetiapina se med moškimi in ženskami ne razlikuje.

Starejši

Pri starejših bolnikih je povprečni očistek kvetiapina za približno 30 do 50 % manjši kot pri odraslih bolnikih, starih od 18 do 65 let.

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic se je povprečni plazemski očistek kvetiapina zmanjšal za približno 25 % (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min/1,73 m²), toda individualne vrednosti očistka so bile znotraj območja za normalne osebe.

Okvara jeter

Povprečni plazemski očistek kvetiapina se pri bolnikih z znano jetrno okvaro (stabilna alkoholna ciroza) zmanjša za približno 25 %. Ker se kvetiapin izdatno presnovi v jetrih, je mogoče v populaciji z okvaro jeter pričakovati zvišano koncentracijo v plazmi. Pri teh bolnikih utegnejo biti potrebne prilagoditve odmerka (glejte poglavje 4.2).

Pediatrska populacija

Farmakokinetični podatki so bili zbrani pri 9 otrocih, starih od 10 do 12 let, in pri 12 mladostnikih, ki so dobivali 400 mg kvetiapina dvakrat na dan in so bili s tem zdravljenjem v stanju dinamičnega ravnovesja. Za odmere normalizirana koncentracija matične spojine, kvetiapina, je bila v stanju dinamičnega ravnovesja pri otrocih in mladostnikih (starih od 10 do 17 let) na splošno podobna kot pri odraslih, toda C_{max} je bila pri otrocih v zgornjem delu razpona, ugotovljenega pri odraslih. AUC in C_{max} aktivnega presnovka norkvetiapina sta bili pri otrocih (starih od 10 do 12 let) višji kot pri odraslih (AUC približno 62 %, C_{max} približno 49 %), prav tako tudi pri mladostnikih (starih od 13 do 17 let) (AUC približno 28 %, C_{max} približno 14 %).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vrsti študij genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo* niso ugotovili genotoksičnih učinkov. Pri laboratorijskih živalih so ob klinično pomembni ravni izpostavljenosti opazili naslednje odklone, ki pa v dolgoročnih kliničnih raziskavah doslej še niso bili potrjeni:

Pri podganah so opazili odlaganje pigmenta v ščitnici. Pri opicah vrste *Cynomolgus* so opazili hipertrofijo folikularnih celic ščitnice, znižanje koncentracije T₃ v plazmi, znižanje koncentracije hemoglobina ter zmanjšanje števila eritrocitov in levkocitov. Pri psih so zabeležili motnjave očesne leče in katarakte. (Za katarakte/zamotnitev očesne leče glejte poglavje 5.1).

V študiji embrio-fetalne toksičnosti pri kuncih se je povečala incidenca karpalne/tarzne fleksure pri plodovih. Ta učinek se je pojavil v prisotnosti manifestnih učinkov pri samicah-materah, npr.

zmanjšane pridobivanja telesne mase. Ti učinki so bili opazni pri izpostavljenosti samic-mater, ki je bila podobna ali rahlo večja od izpostavljenosti pri človeku ob največjem terapevtskem odmerku. Pomen te ugotovitve za človeka ni znan.

V študiji plodnosti pri podganah so opazili mejno zmanjšanje plodnosti samcev in psevdobrejost, dolgotrajna obdobja diestrusa, daljši prekoitalni interval in zmanjšan delež brejosti. Ti učinki so povezani z zvišano koncentracijo prolaktina in za človeka niso neposredno pomembni zaradi razlik v hormonskem nadzoru reprodukcije med vrstama.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro

povidon
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob (vrste A)
laktoza monohidrat
magnezijev stearat

Obloga

Hipromeloza 2910
makrogol 400
titanov dioksid (E 171)
rumeni železov oksid (E 172) (25 mg, 100 mg in 150 mg tablete)
rdeči železov oksid (E 172) (25 mg tablete)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/aluminijasti pretisni omoti

Pretisni omoti:

Jakost tablet	Vsebina škatle (pakiranja)	Pretisni omoti
25 mg tablete	6 tablet	1 pretisni omot po 6 tablet
	20 tablet	2 pretisna omota po 10 tablet
	30 tablet	3 pretisni omoti po 10 tablet
	50 tablet	10 pretisnih omotov po 5 tablet
	50 tablet	5 pretisnih omotov po 10 tablet
	60 tablet	6 pretisnih omotov po 10 tablet
100 mg, 150 mg, 200 mg in 300 mg tablete	100 tablet	12 pretisnih omotov po 5 tablet
	10 tablet	10 pretisnih omotov po 10 tablet
		1 pretisni omot po 10 tablet

Jakost tablet	Vsebina škatle (pakiranja)	Pretisni omoti
	20 tablet	2 pretisna omota po 10 tablet
	30 tablet	3 pretisni omoti po 10 tablet
	50 tablet	10 pretisnih omotov po 5 tablet
	50 tablet	5 pretisnih omotov po 10 tablet
	60 tablet	6 pretisnih omotov po 10 tablet
	90 tablet	9 pretisnih omotov po 10 tablet
	100 tablet	10 pretisnih omotov po 10 tablet
	120 tablet	12 pretisnih omotov po 10 tablet (samo 150 mg in 300 mg tablete)
	180 tablet	18 pretisnih omotov po 10 tablet (samo 150 mg in 300 mg tablete)
	240 tablet	24 pretisnih omotov po 10 tablet (samo 150 mg in 300 mg tablete)
3-dnevno začetno pakiranje (kombinirano pakiranje)	8 tablet	1 pretisni omot, ki vsebuje 6 x 25 mg in 2 x 100 mg tableti
4-dnevno začetno pakiranje	10 tablet	1 pretisni omot, ki vsebuje 6 x 25 mg, 3 x 100 mg in 1 x 200 mg tableto

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Seroquel 25 mg
filmsko obložene tablete
kvetiapin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 25 mg kvetiapina (v obliki fumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

6 filmsko obloženih tablet
20 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
50 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

<izpolni država članica>

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-pošta}>

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

<izpolni država članica>

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

seroquel 25 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

FOLIJA PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Seroquel 25 mg
filmsko obložene tablete
kvetiapin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Exp

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Seroquel 100 mg (ali 150 mg ali 200 mg ali 300 mg)
filmsko obložene tablete
kvetiapin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 100 mg (ali 150 mg ali 200 mg ali 300 mg) kvetiapina (v obliki fumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 filmsko obloženih tablet
20 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
50 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet
120 filmsko obloženih tablet (samo 150 mg in 300 mg tablete)
180 filmsko obloženih tablet (samo 150 mg in 300 mg tablete)
240 filmsko obloženih tablet (samo 150 mg in 300 mg tablete)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

<izpolni država članica>

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-pošta}>

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

<izpolni država članica>

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

14. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

seroquel 100 mg (ali 150 mg ali 200 mg ali 300 mg)

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

FOLIJA PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Seroquel 100 mg (ali 150 mg ali 200 mg ali 300 mg)
filmsko obložene tablete
kvetiapin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Exp

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (3-dnevno začetno pakiranje)****1. IME ZDRAVILA**

Seroquel 25 mg in 100 mg
filmsko obložene tablete
kvetiapin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 25 mg kvetiapina (v obliki fumarata).
Ena tableta vsebuje 100 mg kvetiapina (v obliki fumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

8 filmsko obloženih tablet

kombinirano pakiranje

To pakiranje vsebuje:
6 x 25 mg filmsko obloženih tablet
2 x 100 mg filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

<izpolni država članica>

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-pošta}>

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

<izpolni država članica>

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

14. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

seroquel 25 mg in 100 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

FOLIJA PRETISNEGA OMOTA (3-dnevno začetno pakiranje)

1. IME ZDRAVILA

Seroquel 25 mg in 100 mg
tablete
kvetiapin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Exp

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

1.dan
2.dan
3.dan
zjutraj
zvečer
25 mg
2x25 mg
100 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (4-dnevno začetno pakiranje)****1. IME ZDRAVILA**

Seroquel 25 mg, 100 mg in 200 mg
filmsko obložene tablete
kvetiapin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 25 mg kvetiapina (v obliki fumarata).
Ena tableta vsebuje 100 mg kvetiapina (v obliki fumarata).
Ena tableta vsebuje 200 mg kvetiapina (v obliki fumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 filmsko obloženih tablet

kombinirano pakiranje

To pakiranje vsebuje:
6 x 25 mg filmsko obloženih tablet
3 x 100 mg filmsko obloženih tablet
1 x 200 mg filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

<izpolni država članica>

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-pošta}>

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

<izpolni država članica>

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

14. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

seroquel 25 mg, 100 mg in 200 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

FOLIJA PRETISNEGA OMOTA (4-dnevno začetno pakiranje)

1. IME ZDRAVILA

Seroquel 25 mg, 100 mg in 200 mg
tablete
kvetiapin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Exp

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

1.dan
2.dan
3.dan
4.dan
zjutraj
zvečer
25 mg
2x25 mg
100 mg
200 mg

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Seroquel 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg filmsko obložene tablete

Seroquel 3-dnevno začetno pakiranje (kombinirano pakiranje)

Seroquel 4-dnevno začetno pakiranje

kvetiapin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Seroquel in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Seroquel
3. Kako jemati zdravilo Seroquel
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Seroquel
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Seroquel in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Seroquel vsebuje učinkovino imenovano kvetiapin. Spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo antipsihotiki. Zdravilo Seroquel se lahko uporablja za zdravljenje več bolezni, npr.:

- bipolarne depresije: ko se lahko počutite žalostne ali depresivne, krive, brez energije, izgubite apetit ali ne morete spati.
- manije: ko se lahko počutite vznemirjene, pretirano vesele, polne zanosa, entuziazma, ste hiperaktivni ali zmožni slabe presoje, vključno z agresivnostjo ali razdražljivostjo.
- shizofrenije: ko lahko slišite ali zaznavate stvari, ki jih ni, verjamete v stvari, ki niso resnične ali se počutite nenavadno sumničave, zaskrbljene, zmedene, krive, napete ali depresivne.

Zdravnik vam lahko še naprej predpiše zdravilo Seroquel, tudi če se počutite bolje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Seroquel

Ne jemljite zdravila Seroquel

- če ste alergični na (preobčutljivi za) kvetiapin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če jemljete katero od naštetih zdravil:
 - nekatera zdravila za zdravljenje HIV,
 - nekatera zdravila proti glivičnim okužbam (iz skupine azolov),
 - eritromicin, klaritromicin (zdravila proti okužbam),
 - nefazodon (zdravilo proti depresiji).

Ne jemljite zdravila Seroquel, če kaj od zgoraj naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Seroquel se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom če:

- imate ali ste imeli vi ali kdo v vaši družini težave s srcem, na primer motnje srčnega ritma, oslabeledost srčne mišice ali vnetje srca ali če jemljete zdravila, ki lahko vplivajo na vaše bitje srca,
- imate nizek krvni tlak,
- ste imeli možgansko kap, zlasti če ste starejši,
- imate težave z jetri,
- če ste kadarkoli imeli napad krčev (konvulzije),
- imate sladkorno bolezen ali pa povečano tveganje za nastanek sladkorne bolezni. Če je tako, vam bo zdravnik med jemanjem zdravila Seroquel preverjal koncentracijo sladkorja v krvi.
- veste, da ste v preteklosti imeli nizko število belih krvnih celic, ki bi ga lahko ali pa tudi ne, povzročila druga zdravila,
- ste starejša oseba z demenco (poslabšanim delovanjem možganov). Če ste, ne smete jemati zdravila Seroquel, kajti skupina zdravil, v katero spada Seroquel, lahko starejšim osebam z demenco poveča tveganje možganske kapi in v nekaterih primerih tveganje smrti.
- imate vi ali kdo v vaši družini zgodovino nastanka krvnih strdkov, saj so ta zdravila povezana z nastankom krvnih strdkov.

Nemudoma povejte svojemu zdravniku, če se vam po uporabi zdravila Seroquel pojavi kaj od naštetega:

- kombinacija zvišane telesne temperature, hude togosti mišic, znojenja ali poslabšanja zavesti (to motnjo imenujemo »nevroleptični maligni sindrom«). Potrebno je takojšnje zdravniško ukrepanje.
- nekontrolirani gibi, večinoma mišic obraza in jezika.
- omotica ali občutek hude zaspanosti. To lahko poveča tveganje naključnih poškodb (padcev) pri starejših bolnikih.
- napadi krčev (konvulzije).
- dolgotrajna ali boleča erekcija (priapizem).

Te znake lahko povzroči ta skupina zdravil.

Svojemu zdravniku morate čim prej povedati, če imate:

- zvišano telesno temperaturo, gripi podobne simptome, vneto žrelo ali kakšno drugo okužbo, kajti to je lahko posledica zelo majhnega števila belih krvnih celic; morda boste morali nehati jemati zdravilo Seroquel in/ali boste potrebovali zdravljenje.
- zaprtost in dolgotrajne bolečine v trebuhu, ali zaprtost, ki se ne odzove na zdravljenje; to namreč lahko povzroči resnejšo zaporo črevesa.

Misli na samomor in poslabšanje depresije

Če ste depresivni, se vam občasno lahko pojavijo misli na samopoškodovanje ali samomor. Po prvi uvedbi zdravljenja z antidepressivi lahko te misli postanejo še hujše, saj ta zdravila začnejo delovati šele čez nekaj časa, običajno čez dva tedna, nekatera pa tudi kasneje. Takšne misli lahko postanejo hujše, če nenadno prenehate z jemanjem vašega zdravila. Pojav takšnih misli se vam verjetneje pojavi, če ste mladi odrasli. Podatki iz kliničnih preskušanj kažejo, da pri mlajših odraslih (starih manj kot 25 let) z depresijo obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli in/ali samomorilnega vedenja.

Če kadarkoli začnete razmišljati o samopoškodovanju ali samomoru, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite pomoč v najbližji bolnišnici. Morda bi bilo koristno, če za težave z depresijo poveste sorodniku ali dobremu prijatelju, in ga prosite, da prebere to navodilo. Prosite ga lahko tudi, da naj vas opozori, če meni, da se je depresija poslabšala ali ga skrbijo spremembe v vašem vedenju.

Povečanje telesne mase

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Seroquel, so opazili povečanje telesne mase. Vi sami in vaš zdravnik morate redno kontrolirati vašo telesno maso.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Seroquel ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Seroquel

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Ne jemljite zdravila Seroquel, če jemljete katero od naštetih zdravil:

- nekatera zdravila za zdravljenje HIV,
- nekatera zdravila proti glivičnim okužbam (iz skupine azolov),
- eritromicin, klaritromicin (zdravila proti okužbam),
- nefazodon (zdravila proti depresiji).

Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- zdravila za zdravljenje epilepsije (kot sta fenitoin ali karbamazepin),
- zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka,
- barbiturate (za zdravljenje nespečnosti),
- zdravila, ki vsebujejo tioridazin ali litij (antipsihotika),
- zdravila, ki vplivajo na vaše bitja srca, na primer zdravila, za katera je znano, da povzročijo elektrolitsko neravnovesje (nizko koncentracijo kalija ali magnezija) kot so diuretiki (zdravila za odvajanje vode) ali nekateri antibiotiki (zdravila za zdravljenje okužb),
- zdravila, ki lahko povzročijo zaprtost.

Preden nehate jemati katerokoli zdravilo, se morate posvetovati z zdravnikom.

Zdravilo Seroquel skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

- Zdravilo Seroquel lahko vzamete s hrano ali brez.
- Bodite pozorni na to, koliko alkohola popijete. Skupen učinek zdravila Seroquel in alkohola lahko povzroči zaspanost.
- Ne pijte grenivkega soka medtem, ko se zdravite z zdravilom Seroquel. Grenivkin sok lahko vpliva na delovanje zdravila Seroquel.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Ne jemljite zdravila Seroquel med nosečnostjo, razen če se o tem niste pogovorili s svojim zdravnikom. Zdravila Seroquel ne jemljite v času dojenja.

Naslednji simptomi, ki lahko predstavljajo odtegnitev, se lahko pojavijo pri novorojenčkih mater, ki so uporabljale zdravilo Seroquel v zadnjem trimesečju (zadnje tri mesece nosečnosti): tresenje, togost mišic in/ali oslabelelost, zaspanost, nemir, težave z dihanjem in težave pri hranjenju. Če vaš otrok razvije katerega koli od teh simptomov, se boste morda morali posvetovati s svojim zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Tablete Seroquel lahko povzročijo zaspanost. Ne vozite in ne upravljajte strojev, dokler ne veste, kako te tablete vplivajo na vas.

Zdravilo Seroquel vsebuje laktozo

Zdravilo Seroquel vsebuje laktozo, ki je vrsta sladkorja. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Vpliv na urinske teste

Če vam bodo pregledali urin za določanje vsebnosti zdravil, lahko jemanje zdravila Seroquel povzroči lažno pozitivne rezultate za metadon ali zdravila za zdravljenje depresije imenovana triciklični antidepresivi. To se lahko pojavi pri uporabi določenih metod, čeprav vi ne jemljete metadona ali tricikličnih antidepresivov. Če se to zgodi, se morajo uporabiti bolj specifične preiskave.

3. Kako jemati zdravilo Seroquel

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravnik bo odločil, kolikšen začetni odmerek potrebujete. Vzdrževalni odmerek (dnevni odmerek) bo odvisen od vaše bolezni in potreb, a praviloma je odmerek med 150 mg in 800 mg.

- Tablete boste jemali enkrat na dan pred spanjem ali dvakrat na dan, odvisno od vaše bolezni.
- Tablete zaužijte cele z vodo.
- Tablete lahko jemljete s hrano ali brez.
- Ne pijte grenivkega soka, medtem ko se zdravite z zdravilom Seroquel. Grenivkin sok lahko vpliva na delovanje zdravila.
- Tudi če se počutite bolje, ne nehajte jemati tablet razen, če vam tega ne naroči zdravnik.

Težave z jetri

Če imate težave z jetri, vam zdravnik lahko spremeni vaš odmerek.

Starejši bolniki

Če ste starejši, vam zdravnik lahko spremeni vaš odmerek.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Zdravilo Seroquel se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Seroquel, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Seroquel, kot vam ga je predpisal vaš zdravnik, lahko občutite zaspanost, omotičnost in nenormalno bitje srca. Nemudoma pojdite do svojega zdravnika ali v najbližjo bolnišnico. S seboj vzemite tablete zdravila Seroquel.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Seroquel

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite, čim se spomnite, razen, če je že skoraj čas za naslednjo tableto, v tem primeru počakajte do takrat. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Seroquel

Če zdravilo Seroquel nehate jemati nenadoma, se lahko pojavijo nespečnost, slabost v želodcu, glavobol, driska, bruhanje, omotica ali razdražljivost.

Zdravnik vam bo morda svetoval, da pred opustitvijo zdravila odmerek zmanjšujete postopoma.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- omotičnost (lahko povzroči padce), glavobol, suha usta
- občutek zaspanosti (med nadaljevanjem jemanja zdravila Seroquel bo lahko izginil) (lahko povzroči padce),

- odtegnitveni simptomi (simptomi, ki se pojavijo po prenehanju jemanja zdravila Seroquel), ki vključujejo težave s spanjem (nespečnost), siljenje na bruhanje, glavobol, drisko, bruhanje, omotico in razdražljivost. Priporočljiva je postopna opustitev v obdobju vsaj 1 do 2 tednov.
- povečanje telesne mase,
- nenormalni gibi mišic. Med takšnimi so težave z začenjanjem mišičnih gibov, tresenje, občutek nemira ali togost mišic, ki je ne spremljajo bolečine.
- spremembe koncentracije določenih maščob v krvi (trigliceridov in celokupnega holesterola).

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- hitro bitje srca,
- občutek razbijanja, hitrega bitja ali preskakovanja bitja srca (ali izpuščenih utripov srca),
- zaprtost, težave z želodcem (slaba prebava),
- občutek šibkosti,
- otekanje rok ali nog,
- nizek krvni tlak v stoječem položaju, ki ima lahko za posledico omotico ali omedlevico (lahko povzroči padce),
- zvišan sladkor v krvi,
- zamegljen vid,
- nenavadne sanje in nočna mora,
- občutek večje lakote,
- občutek razdražljivosti,
- motnje pri govoru, jeziku,
- razmišljanje o samomoru ali poslabšanje depresije,
- kratka sapa,
- bruhanje (predvsem pri starejših),
- zvišana telesna temperatura,
- spremembe koncentracije ščitničnih hormonov v krvi,
- zmanjšanje števila določenih vrst krvnih celic,
- zvišanje koncentracije jetrnih encimov v krvi,
- zvišanje koncentracije hormona, imenovanega prolaktin, v krvi. Zvišanje hormona prolaktina lahko v redkih primerih povzroči:
 - moškim in ženskam lahko otečejo prsi in začnejo nepričakovano izločati mleko,
 - izostanek menstruacij ali neredne menstruacije pri ženskah.

Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- napadi krčev ali konvulzije,
- alergijske reakcije, ki lahko vključujejo izbočene otekline (modrice), otekanje kože in predela okoli ust,
- neprijeten občutek v nogah (sindrom nemirnih nog),
- težave pri požiranju,
- nehoteni gibi, predvsem obraza ali jezika,
- spolne motnje,
- sladkorna bolezen,
- sprememba v električni aktivnosti srca, ki se vidi na EKG (podaljšanje intervala QT),
- nenormalno počasno bitje srca; pojavi se lahko na začetku zdravljenja in ga lahko spremljata nizek krvni tlak in omedlevica,
- težave pri odvajanju urina,
- omedlevica (lahko povzroči padce),
- zamašen nos,
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic,
- znižanje koncentracije natrija v krvi.

Redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- kombinacija zvišane telesne temperature (vročina), znojenja, togih mišic, občutka hude zaspanosti ali omedlevice (to motnjo imenujemo »nevroleptični maligni sindrom«),

- porumenelost kože in očesnih beločnic (zlatenica),
- vnetje jeter (hepatitis),
- dolgotrajna in boleča erekcija (priapizem),
- otečene prsi in nepričakovano izločanje mleka (galaktoreja),
- menstruacijske motnje,
- krvni strdki v žilah, zlasti v nogah (simptomi so oteklina, bolečina in rdečina na nogi), ki lahko potujejo skozi krvne žile v pljuča in povzročajo bolečine v prsih ter težave z dihanjem. Če opazite katerega od teh simptomov nemudoma poiščite zdravniško pomoč.
- hoja, govorjenje, uživanje hrane ali druge dejavnosti med spanjem,
- znižana telesna temperatura (hipotermija),
- vnetje trebušne slinavke,
- stanje, imenovano metabolni sindrom, pri katerem imate lahko kombinacijo 3 ali več sledečih simptomov: povečanje maščobnih oblog v predelu trebuha, znižanje koncentracije "dobrega" holesterola (HDL), zvišanje koncentracije vrste maščob v krvi imenovane trigliceridi, visok krvni tlak in zvišan sladkor v krvi,
- kombinacija zvišane telesne temperature, gripi podobnih simptomov, vnetega žrela ali kakšne druge okužbe z zelo majhnim številom belih krvnih celic (stanje imenovano agranulocitoza),
- zapora črevesa,
- zvišanje kreatin-fosfokinaze (snov v mišicah) v krvi.

Zelo redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov

- hud izpuščaj, mehurji, rane ali rdeče lise po koži,
- huda alergijska reakcija (imenovana anafilaksija), ki lahko povzroči težave pri dihanju ali šok,
- hitro otekanje kože, običajno okoli oči, ustnic in grla (angioedem),
- resne kožne reakcije z mehurjastimi izpuščaji na koži, ustih, očeh in genitalijah (Stevens Johnsonov sindrom),
- neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona,
- propad mišičnih vlaken in bolečine v mišicah (rabdomioliza),
- poslabšanje obstoječe sladkorne bolezni.

Neznana pogostnost: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

- kožni izpuščaj z nepravilnimi rdečimi pikami po koži (multiformni eritem),
- huda, nenadna alergijska reakcija s simptomi, kot so zvišana telesna temperatura in mehurji na koži ter luščenje kože (toksična epidermalna nekroliza),
- odtegnitveni simptomi se lahko pojavijo novorojenčkom mater, ki so med nosečnostjo jemale zdravilo Seroquel.

Skupina zdravil, v katero spada zdravilo Seroquel, lahko povzroči motnje srčnega ritma, ki so lahko resne in v nekaterih hudih primerih tudi smrtne.

Nekateri neželeni učinki se lahko odkrijejo le s preiskavo krvi. Vključno s spremembami določenih maščob (trigliceridov ali celokupnega holesterola), sladkorja v krvi, spremembami v koncentraciji ščitničnih hormonov v krvi, zvišanjem jetrnih encimov, zmanjšanjem števila določenih vrst krvnih celic, zmanjšanjem števila rdečih krvnih celic, zvišanjem kreatin-fosfokinaze (snov v mišicah) v krvi, znižanjem koncentracije natrija v krvi in zvišanjem koncentracije hormona imenovanega prolaktin v krvi. Zvišanje hormona prolaktina lahko v redkih primerih povzroči:

- moškim in ženskam lahko otečejo prsi in začnejo nepričakovano izločati mleko,
- izostanek menstruacij ali neredne menstruacije pri ženskah.

Zdravnik vas bo zato morda občasno napotil na preiskavo krvi.

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Enaki neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri odraslih, se lahko pojavijo tudi pri otrocih in mladostnikih.

Naslednji neželeni učinki so bili pri otrocih in mladostnikih pogostejši ali pri odraslih niso bili ugotovljeni:

Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- zvišanje koncentracije hormona, imenovanega prolaktin, v krvi. V redkih primerih lahko to povzroči:
 - povečanje prsi in nepričakovano nastajanje mleka pri fantih in dekletih
 - izostanek menstruacij ali neredne menstruacije pri dekletih
- povečan apetit,
- bruhanje,
- nenormalni gibi mišic. Med takšnimi so težave z začenjanjem mišičnih gibov, tresenje, občutek nemira ali togost mišic, ki je ne spremljajo bolečine.
- zvišan krvni tlak.

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- občutek šibkosti, omedlevica (lahko povzroči padce),
- zamašen nos,
- občutek razdražljivosti.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Seroquel

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake: »Uporabno do«. Rok uporabnosti zdravila se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Seroquel

- Zdravilna učinkovina je kvetiapin. Tablete zdravila Seroquel vsebujejo 25 mg, 100 mg, 150 mg 200 mg ali 300 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).

- Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete: povidon, kalcijev hidrogenfosfat dihidrat, mikrokristalna celuloza (E 460), natrijev karboksimetilškrob (vrsta A), laktoza monohidrat, magnezijev stearat (E 572).

Filmska obloga tablete: hipromeloza (E 464), makrogol 400, titanov dioksid (E 171), rumeni železov oksid (E 172) (25-mg, 100-mg in 150-mg tablete), rdeči železov oksid (E 172) (25-mg tablete).

Izgled zdravila Seroquel in vsebina pakiranja

Seroquel 25 mg filmsko obložene tablete so breskove barve, okrogle, bikonveksne in z vtisnjeno oznako SEROQUEL 25 na eni strani.

Seroquel 100 mg filmsko obložene tablete so rumene barve, okrogle, bikonveksne in z vtisnjeno oznako SEROQUEL 100 na eni strani.

Seroquel 150 mg filmsko obložene tablete so bledorumene, okrogle, bikonveksne in z vtisnjeno oznako SEROQUEL 150 na eni strani.

Seroquel 200 mg filmsko obložene tablete so bele barve, okrogle, bikonveksne in z vtisnjeno oznako SEROQUEL 200 na eni strani.

Seroquel 300 mg filmsko obložene tablete so bele barve, kapsulaste oblike in z vtisnjeno oznako SEROQUEL 300 na eni strani.

Velikosti pakiranj po 20, 30, 50, 60 in 100 tablet so registrirane za vse jakosti. Dodatno je za jakost 25 mg registrirano tudi pakiranje po 6 tablet. Za jakosti 100 mg, 150 mg, 200 mg in 300 mg so registrirana tudi pakiranja po 10 in 90 tablet. Za jakosti 150 mg in 300 mg so registrirana tudi pakiranja po 120, 180 in 240 tablet. Za 3-dnevno začetno pakiranje je registrirano pakiranje po 8 tablet in za 4-dnevno začetno pakiranje je registrirano pakiranje po 10 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

[Izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-pošta}>

Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:

DRŽAVA	LASTNIŠKO IME
Avstrija	Seroquel
Belgija	Seroquel
Ciper	Seroquel
Danska	Seroquel
Estonija	Seroquel
Finska	Seroquel
Nemčija	Seroquel® 25 mg Filmtabletten, Seroquel® 100 mg Filmtabletten, Seroquel® 200 mg Filmtabletten, Seroquel® 300 mg Filmtabletten
Grčija	Seroquel
Islandija	Seroquel
Irska	Seroquel
Italija	Seroquel
Latvija	Seroquel
Litva	Seroquel
Luksemburg	Seroquel
Malta	Seroquel
Nizozemska	Seroquel
Norveška	Seroquel
Portugalska	Seroquel
Romunija	Seroquel
Slovenija	Seroquel
Španija	Seroquel
Švedska	Seroquel
Velika Britanija	Seroquel

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA,
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Seroquel SR 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Seroquel SR 150 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Seroquel SR 200 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Seroquel SR 300 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Seroquel SR 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Seroquel SR 50 mg vsebuje 50 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).
Pomožna snov: 119 mg laktoze (brezvodne) na tableto
Zdravilo Seroquel SR 150 mg vsebuje 150 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).
Pomožna snov: 71 mg laktoze (brezvodne) na tableto
Zdravilo Seroquel SR 200 mg vsebuje 200 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).
Pomožna snov: 50 mg laktoze (brezvodne) na tableto
Zdravilo Seroquel SR 300 mg vsebuje 300 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).
Pomožna snov: 47 mg laktoze (brezvodne) na tableto
Zdravilo Seroquel SR 400 mg vsebuje 400 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).
Pomožna snov: 15 mg laktoze (brezvodne) na tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem
Seroquel SR 50 mg tablete so marelične barve in z vtisnjeno oznako 'XR 50' na eni strani.
Seroquel SR 150 mg tablete so bele barve in z vtisnjeno oznako 'XR 150' na eni strani.
Seroquel SR 200 mg tablete so rumene barve in z vtisnjeno oznako 'XR 200' na eni strani.
Seroquel SR 300 mg tablete so bledorumene barve in z vtisnjeno oznako 'XR 300' na eni strani.
Seroquel SR 400 mg tablete so bele barve in z vtisnjeno oznako 'XR 400' na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Seroquel SR je indicirano za:

- zdravljenje shizofrenije
- zdravljenje bipolarnе motnje:
 - o za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji
 - o za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bipolarni motnji
 - o za preprečevanje ponavljanja epizod manije ali depresije pri bolnikih z bipolarno motnjo, ki so se predhodno odzvali na zdravljenje s kvetiapihom
- kot dodatno zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bolnikih z veliko depresivno motnjo (MDD - Major Depressive Disorder), ki so imeli suboptimalni odziv na antidepresivno monoterapijo (glejte poglavje 5.1). Pred uvedbo zdravljenja mora zdravnik upoštevati varnostne značilnosti zdravila Seroquel SR (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za vsako indikacijo obstajajo različne sheme odmerjanja. Zato je treba zagotoviti, da bolniki dobijo jasne informacije o ustreznem odmerjanju za njihovo bolezen.

Zdravilo Seroquel SR je treba jemati enkrat na dan, brez hrane (vsaj eno uro pred obrokom). Bolnik mora tablete s podaljšanim sproščanjem pogoltniti cele in jih ne sme lomiti, žvečiti ali drobiti.

Odrasli:

Za zdravljenje shizofrenije in zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji

Zdravilo Seroquel SR je treba vzeti vsaj eno uro pred obrokom. Dnevni odmerek na začetku zdravljenja je 300 mg 1. dan in 600 mg 2. dan. Priporočeni dnevni odmerek je 600 mg, vendar se lahko, če je klinično upravičeno, odmerek poveča do 800 mg. Odmerek je treba prilagoditi v učinkovitem razponu odmerkov od 400 mg do 800 mg na dan, odvisno od kliničnega odziva in bolnikovega prenašanja. Za vzdrževalno zdravljenje shizofrenije odmerka ni treba spreminjati.

Za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bipolarni motnji

Zdravilo Seroquel SR se jemlje 1x dnevno, pred spanjem. Skupni dnevni odmerki prve štiri dni zdravljenja so 50 mg (1. dan), 100 mg (2. dan), 200 mg (3. dan) in 300 mg (4. dan). Priporočeni dnevni odmerek je 300 mg. V kliničnih raziskavah pri skupini bolnikov, ki so prejeli odmerek 600 mg, niso zaznali dodatne koristi v primerjavi s skupino bolnikov, kjer so bolniki prejeli odmerek 300 mg (glejte poglavje 5.1). Posameznim bolnikom lahko koristi odmerek 600 mg. Odmerke višje od 300 mg lahko uvede zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bipolarni motnje. Klinične raziskave so pokazale, da lahko pri posameznih bolnikih, če nas skrbi toleranca, razmislimo o znižanju odmerka na minimalno 200 mg.

Za preprečevanje ponavljanja epizod bipolarni motnje

Pri bolnikih, ki so se odzvali na akutno zdravljenje bipolarni motnje z zdravilom Seroquel SR za preprečevanje recidivov maničnih, depresivnih ali mešanih epizod je priporočljivo zdravljenje nadaljevati z enakim odmerkom zdravila Seroquel SR pred spanjem. Odmerek zdravila Seroquel SR je mogoče prilagoditi glede na klinični odziv in prenašanje posameznega bolnika v razponu od 300 do 800 mg/dan. Pomembno je, da za vzdrževalno zdravljenje uporabimo najnižji še učinkovit odmerek zdravila.

Kot dodatno zdravljenje velikih depresivnih epizod pri veliki depresivni motnji

Zdravilo Seroquel SR je treba vzeti pred spanjem. Dnevni odmerek na začetku zdravljenja je 50 mg 1. in 2. dan ter 150 mg 3. in 4. dan. V kratkotrajnih preskušanjih kot dodatnega zdravila (z amitriptilinom, bupropionom, citalopramom, duloksetinom, escitalopramom, fluoksetinom, paroksetinom, sertralinom in venlafaksinom - glejte poglavje 5.1) je bil antidepresivni učinek opazen pri 150 in 300 mg/dan in pri 50 mg/dan v kratkotrajnih preskušanjih monoterapije. Z večjimi odmerki obstaja večje tveganje neželenih učinkov. Zdravnik mora zato poskrbeti, da je za zdravljenje uporabljen najmanjši učinkoviti odmerek, začenši s 50 mg/dan. Potreba po povečanju odmerka s 150 na 300 mg/dan mora temeljiti na oceni posameznega bolnika.

Prehod z zdravila Seroquel filmsko obložene tablete:

Za enostavnejše odmerjanje lahko bolniki, ki trenutno dobivajo deljene odmerke tablet Seroquel filmsko obložene tablete, preidejo na zdravilo Seroquel SR v enakem celotnem dnevnem odmerku, ki ga vzamejo enkrat na dan. Potrebne utegnejo biti individualne prilagoditve odmerka.

Starejši bolniki:

Tako kot druga antipsihotična in antidepresivna zdravila je potrebno zdravilo Seroquel SR pri starejših bolnikih uporabljati previdno, še posebej v začetnem obdobju uporabe. Potrebno utegne biti počasnejše titriranje zdravila Seroquel SR, dnevni terapevtski odmerek pa je lahko nižji kot pri mlajših bolnikih. Povprečni plazemski očistek kvetiapina je bil pri starejših bolnikih za 30 do 50 % manjši kot pri mlajših. Pri starejših bolnikih je treba zdravljenje začeti s 50 mg/dan. Odmerek je mogoče povečevati po 50 mg/dan do učinkovitega odmerka, odvisno od bolnikovega individualnega kliničnega odziva in prenašanja.

Pri starejših bolnikih z velikimi depresivnimi epizodami pri MDD, je treba odmerjanje začeti s 50 mg/dan od 1. do 3. dne, nato je treba odmerek povečati na 100 mg/dan 4. dan in na 150 mg/dan 8. dan. Uporabiti je treba najmanjši učinkoviti odmerek, začeni s 50 mg/dan. Če je na podlagi ocene posameznega bolnika odmerek treba povečati na 300 mg/dan, se tega ne sme narediti prej kot 22. dan zdravljenja.

Učinkovitost in varnost nista ocenjeni pri bolnikih, starejših od 65 let, z depresivnimi epizodami v okviru bipolarnе motnje.

Pediatrična populacija:

Zdravilo Seroquel SR ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker ni podatkov, ki bi podpirali njegovo uporabo v tej starostni skupini. Ugotovitve s placebom kontroliranih kliničnih preskušanj so predstavljene v poglavjih 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2.

Okvara ledvic:

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara jeter:

Kvetiapin se obsežno presnovi v jetrih. Pri bolnikih z znano okvaro jeter je zato treba zdravilo Seroquel SR uporabljati previdno, še posebej v začetnem obdobju zdravljenja. Pri bolnikih z okvaro jeter je treba zdravljenje začeti s 50 mg/dan. Odmerek je mogoče povečevati po 50 mg/dan do učinkovitega odmerka, odvisno od bolnikovega individualnega kliničnega odziva in prenašanja.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Kontrahirana je sočasna uporaba z zaviralci citokroma P450 3A4, kot so zaviralci proteaz HIV, protiglivična zdravila iz skupine azolov, eritromicin, klaritromicin in nefazodon (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ker ima zdravilo Seroquel SR več indikacij, je treba varnostne značilnosti obravnavati glede na diagnozo posameznega bolnika in uporabljeni odmerek.

Dolgoročna učinkovitost in varnost pri bolnikih z veliko depresivno motnjo (MDD) nista ocenjeni v primeru, ko se uporabi kot dodatno zdravilo, vendar pa sta bili dolgoročna učinkovitost in varnost ocenjeni pri odraslih bolnikih v monoterapiji (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija:

Kvetiapina ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker ni podatkov, ki bi podpirali njegovo uporabo v tej starostni skupini. Klinična preskušanja s kvetiapiinom so pokazala, da so poleg znanih varnostnih značilnosti, ugotovljenih pri odraslih (glejte poglavje 4.8), nekateri neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih pogostejši kot pri odraslih (večji apetit, zvišanje prolaktina v serumu, bruhanje, rinitis in sinkopa), ali pa imajo lahko za otroke in mladostnike drugačne implikacije (ekstrapiramidni simptomi in razdražljivost). Pojavil pa se je tudi neželen učinek, ki pred tem ni bil zabeležen v študijah pri odraslih (zvišan krvni tlak). Pri otrocih in mladostnikih so opazili tudi spremembe v preiskavah delovanja ščitnice.

Poleg tega niso raziskane dolgoročne varnostne posledice glede rasti in dozorevanja, če zdravljenje s kvetiapiinom traja več kot 26 tednov. Dolgoročne posledice za kognitivni in vedenjski razvoj niso znane.

V kliničnih, s placebom kontroliranih preskušanjih zdravljenja shizofrenije, bipolarnе motnje in bipolarnе depresije pri otrocih in mladostnikih, je kvetiapiin spremljala večja incidenca ekstrapiramidnih simptomov (EPS) kot placebo (glejte poglavje 4.8).

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje:

Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja, vse dokler ne pride do znatnega umika bolezni. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je potrebno bolnike skrbno nadzirati, vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča.

Poleg tega morajo zdravniki, zaradi znanih dejavnikov tveganja pri zdravljeni bolezni, upoštevati možno tveganje s samomorom povezanih dogodkov po nenadni prekinitvi zdravljenja s kvetiapiinom.

Druga psihiatrična stanja za katere se predpisuje kvetiapin so lahko tudi povezana s povečanjem tveganja za dogodke, povezane s samomorom. Ta stanja so lahko dodatno prisotna poleg velikih depresivnih epizod. Zato je treba pri zdravljenju drugih psihiatričnih motenj upoštevati enake previdnostne ukrepe kot pri zdravljenju velikih depresivnih epizod.

Znano je, da je tveganje za pojav samomorilnih misli oz. za poskus samomora večje pri bolnikih z anamnezo dogodkov, povezanih s samomorom, in bolnikih, pri katerih je pred začetkom zdravljenja v veliki meri prisotno samomorilno razmišljanje. Takšne bolnike je treba med zdravljenjem natančno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

Med zdravljenjem, še posebej po uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzirati. Še posebej skrbno je treba nadzirati bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, samomorilno vedenje ali razmišljanje in na neobičajne vedenjske spremembe. Če se pojavijo takšni simptomi, se morajo nemudoma posvetovati z zdravnikom.

V kratkotrajnih s placebom kontroliranih kliničnih študijah bolnikov s hudimi obdobji depresije pri bipolarni motnji so ugotovili večje tveganje s samomorom povezanih dogodkov pri mladih odraslih bolnikih (mlajših od 25 let), ki so prejeli kvetiapin (3,0 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (0 %). V kliničnih študijah bolnikov z depresijo (MDD) je bila incidenca s samomorom povezanih dogodkov, zabeleženih med mladimi odraslimi bolniki (mlajšimi od 25 let) 2,1 % (3/144) s kvetiapiinom in 1,3 % (1/75) s placebom.

Presnovno tveganje:

Glede na ugotovljeno tveganje za poslabšanje presnovnega stanja, vključno s spremembami telesne mase, glukoze v krvi (glejte Hiperglikemija) in maščob v krvi, ki so ga opazili v kliničnih študijah, je treba bolnikove presnovne parametre oceniti ob uvedbi zdravljenja, njihove spremembe pa redno kontrolirati ves čas zdravljenja. Poslabšanje teh parametrov je treba obravnavati, kot je klinično ustrezno (glejte tudi poglavje 4.8).

Ekstrapiramidni simptomi:

V kliničnih, s placebom kontroliranih preskušanjih pri odraslih bolnikih je bil kvetiapin med zdravljenjem hudih obdobji depresije pri bipolarni motnji in MDD povezan z večjo incidenco ekstrapiramidnih simptomov (EPS) kot placebo (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Uporabo kvetiapina je spremljal pojav akatizije, za katero sta značilna subjektivno neprijeten ali zoprn nemir ter potreba po gibanju, pogosto hkrati z bolnikovo nezmožnostjo, da bi stal ali sedel pri miru. Pojav akatizije je najverjetnejši v prvih tednih zdravljenja. Bolnikom, ki se jim pojavijo ti simptomi, lahko povečanje odmerka škoduje.

Zapoznala diskinezija:

Če se pojavijo znaki in simptomi zapoznele diskinezije, je potrebno premisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi uporabe kvetiapina. Simptomi zapoznele diskinezije se lahko poslabšajo ali celo pojavijo po prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Zaspanost in omotica:

Zdravljenje s kvetiapiinom je bilo povezano z zaspanostjo in sorodnimi simptomi, npr. sedacijo (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih za zdravljenje bolnikov z bipolarno depresijo in veliko depresivno motnjo so se ponavadi pojavili v prvih 3 dneh zdravljenja in so bili pretežno blagi do zmerni. Bolniki, ki se jim pojavi huda zaspanost, lahko potrebujejo pogostejše stike vsaj 2 tedna od pojava zaspanosti, ali dokler se simptomi ne izboljšajo; včasih pride v poštev prekinitve zdravljenja.

Ortostatska hipotenzija:

Zdravljenje s kvetiapiinom je bilo povezano z ortostatsko hipotenzijo in spremljajočo omotico (glejte poglavje 4.8), ki se po navadi pojavi med uvodnim obdobjem prilagajanja odmerka, tako kot zaspanost. To lahko poveča pojavljanje naključnih poškodb (padci), zlasti pri starejših bolnikih. Zato je treba bolnikom naročiti, naj bodo previdni, dokler ne spoznajo možnih učinkov zdravila.

Kvetiapiin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znanimi srčno-žilnimi boleznimi, možgansko-žilnimi boleznimi in drugimi stanji, ki povzročajo nagnjenost k hipotenziji. Če se pojavi ortostatska hipotenzija, pride v poštev zmanjšanje odmerka ali postopnejše titriranje, zlasti pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi.

Konvulzije:

V kontroliranih kliničnih preskušanjih se incidenca konvulzij med prejemniki kvetiapina in placeba ni razlikovala. Podatkov o incidenci konvulzij pri bolnikih z anamnezo konvulzivne motnje ni. Tako kot pri drugih antipsihotičnih zdravilih je priporočljiva previdnost pri zdravljenju bolnikov z anamnezo konvulzij (glejte poglavje 4.8).

Nevroleptični maligni sindrom:

Pojav nevroleptičnega malignega sindroma povezujejo z antipsihotičnim zdravljenjem, vključno s kvetiapiinom (glejte poglavje 4.8). Klinični znaki sindroma so hipertermija, spremembe psihičnega statusa, mišična togost, avtonomna nestabilnost in povečane vrednosti kreatin-fosfokinaze. Če se pojavijo znaki nevroleptičnega malignega sindroma, moramo zdravljenje s kvetiapiinom prekiniti in uvesti ustrezne ukrepe.

Huda nevtropenija in agranulocitoza:

V kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom so poročali o hudi nevtropeniji (število nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$). Večina primerov hude nevtropenije se je pojavila v nekaj mesecih po začetku zdravljenja s kvetiapiinom. Očitne povezanosti z odmerkom ni bilo. V obdobju po prihodu zdravila na trg so se nekateri primeri končali s smrtjo. Med možnimi dejavniki tveganja za nevtropenijo sta že prisotno manjše število belih krvnih celic in predhodna, z zdravili povzročena nevtropenija. Vendar pa so se nekateri primeri pojavili tudi pri bolnikih brez obstoječih dejavnikov tveganja. Pri bolnikih s številom nevtrofilcev $< 1,0 \times 10^9/l$ je treba uporabo kvetiapina prekiniti. Bolnike je potrebno spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jim kontrolirati število nevtrofilcev (dokler ne preseže $1,5 \times 10^9/l$) (glejte poglavje 5.1).

Na nevtropenijo je treba pomisliti pri bolnikih, ki imajo okužbo ali zvišano telesno temperaturo, zlasti če nimajo očitnih predispozicijskih dejavnikov; nevtropenijo je treba obravnavati, kot je klinično primerno.

Bolnikom je treba naročiti, da morajo nemudoma obvestiti zdravnika, če se jim kadar koli med zdravljenjem z zdravilom Seroquel SR pojavijo znaki ali simptomi, ki bi lahko bili posledica agranulocitoze ali okužbe (npr. zvišana telesna temperatura, šibkost, letargija ali vnetje žrela). Takšnim bolnikom je treba takoj določiti število belih krvnih celic in absolutno število nevtrofilcev, zlasti če nimajo predispozicijskih dejavnikov.

Medsebojno delovanje:

Glejte tudi poglavje 4.5.

Sočasna uporaba kvetiapina in močnih induktorjev jetrnih encimov, kot sta karbamazepin ali fenitoin, bistveno zmanjša plazemske koncentracije kvetiapina, kar lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapihom. Pri bolnikih, ki prejemajo induktor jetrnih encimov, lahko zdravljenje s kvetiapihom uvedemo le, če zdravnik oceni, da so koristi zdravljenja s kvetiapihom večje kot tveganja pri prekinitvi zdravljenja z induktorjem jetrnih encimov. Pomembno je, da je vsaka sprememba v zdravljenju z induktorjem postopna, in če je treba, lahko induktor nadomestimo z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (npr. natrijevim valproatom).

Telesna masa:

Pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapihom, je bilo opisano povečanje telesne mase. Zato je te bolnike treba kontrolirati in jih voditi, kot je klinično primerno in v skladu z uporabljanimi smernicami za antipsihotike (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Hiperglikemija:

Redko so poročali o hiperglikemiji in/ali pojavu ali poslabšanju sladkorne bolezni, občasno s ketoacidozo ali komo, vključno z nekaj smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih so ugotovili predhodno povečanje telesne mase, kar bi lahko bil predispozicijski dejavnik. Priporočljivo je ustrezno klinično spremljanje v skladu z uporabljanimi smernicami za antipsihotike. Bolnike, ki dobivajo katerikoli antipsihotik, vključno s kvetiapihom, je treba spremljati glede znakov in simptomov hiperglikemije (npr. polidipsije, poliurije, polifagije in šibkosti), bolnike, ki imajo sladkorno bolezen ali dejavnike tveganja zanjo, pa redno kontrolirati, da bi odkrili poslabšanje urejenosti glukoze. Redno je treba kontrolirati telesno maso.

Lipidi:

V kliničnih preskušanjih s kvetiapihom so opazili porast trigliceridov, LDL in celokupnega holesterola ter znižanje HDL (glejte poglavje 4.8). Spremembe lipidov naj bodo zdravljene, kot je klinično primerno.

Podaljšanje intervala QT:

Kvetiapin v kliničnih preskušanjih in med uporabo v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila ni bil povezan z dolgotrajnim podaljšanjem absolutnih intervalov QT. V obdobju po prihodu zdravila na trg so ugotovili podaljšanje QT pri terapevtskih odmerkih (glejte poglavje 4.8) in pri prevelikem odmerjanju (glejte poglavje 4.9). Tako kot velja za druga antipsihotična zdravila, je tudi pri kvetiapihu potrebna pozornost pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi ali družinsko anamnezo QT podaljšanja. Obenem je potrebna previdnost, če kvetiapin predpišete skupaj z zdravili, ki podaljšujejo interval QT ali hkrati z drugimi nevroleptiki, zlasti pri starejših in pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega QT, kongestivnim srčnim popuščanjem, hipertrofijo srca, hipokaliemijo ali hipomagneziemijo (glejte poglavje 4.5).

Kardiomiopatija in miokarditis

V kliničnih preskušanjih in med obdobjem po prihodu zdravila na trg so poročali o kardiomiopatiji in miokarditisu, a vzročna povezanost s kvetiapihom ni bila ugotovljena. Pri bolnikih s sumom na kardiomiopatijo ali miokarditis je treba zdravljenje s kvetiapihom ponovno pretehtati.

Odtegnitev:

Akutni odtegnitveni simptomi kot so nespečnost, slabost, glavobol, diareja, bruhanje, omotica in razdražljivost so bili opisani po takojšnjem prenehanju zdravljenja s kvetiapihom. Priporočeno je postopno, najmanj eno ali dvotedensko, prenehanje zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Starejši bolniki s psihozo, povezano z demenco:

Kvetiapin ni odobren za zdravljenje bolnikov s psihozo, povezano z demenco.

V randomiziranih, s placebom kontroliranih preskušanjih so v populaciji dementnih bolnikov ob uporabi nekaterih atipičnih antipsihotičnih zdravil zabeležili približno 3-kratno povečanje tveganja za

možgansko-žilne neželene učinke. Mehanizem tega povečanega tveganja ni znan. Večjega tveganja ni mogoče izključiti za druga antipsihotična zdravila ali druge populacije bolnikov. Pri bolnikih z dejavniki tveganja za možgansko kap je treba kvetiapin uporabljati previdno.

V meta-analizi atipičnih antipsihotičnih zdravil so poročali, da je pri starejših bolnikih, ki imajo s psihozo povezano demenco, povečano tveganje za smrt v primerjavi s placebom. Toda v dveh 10-tedenskih s placebom kontroliranih študijah kvetiapina pri isti populaciji bolnikov (n = 710, povprečna starost 83 let, razpon 56-99 let) je bila incidenca umrljivosti med prejemniki kvetiapina 5,5 % in v skupini s placebom 3,2 %. Bolniki v teh preskušanjih so umrli zaradi različnih vzrokov, ki so se skladali s pričakovanji za to populacijo. Ti podatki ne dokazujejo vzročne povezanosti med zdravljenjem s kvetiapihom in smrtjo pri starejših bolnikih z demenco.

Disfagija:

Med uporabo kvetiapina je bila zabeležena disfagija (glejte poglavje 4.8). Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z večjim tveganjem za aspiracijsko pljučnico.

Zaprta in zapora črevesa:

Zaprta predstavlja dejavnik tveganja za zaporo črevesa. Med uporabo kvetiapina sta bili opisani zaprtost in zapora črevesa (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki). To vključuje smrtno primere pri bolnikih z večjim tveganjem za zaporo črevesa, vključno s tistimi, ki sočasno prejemajo več zdravil, ki zmanjšujejo motiliteto črevesa; ti bolniki lahko navajajo simptome zaprtosti ali pa ne. Bolnike z zaporo črevesa/ileusom je treba obravnavati s skrbnim nadzorom in nujnim zdravljenjem.

Venska tromboembolija (VTE):

Pri uporabi antipsihotičnih zdravil so poročali o primerih venske tromboembolije. Ker so pri bolnikih zdravljenih z antipsihotiki pogosto prisotni dejavniki tveganja za vensko tromboembolijo, je potrebno opredeliti vse dejavnike tveganja za vensko tromboembolijo pred in med zdravljenjem s kvetiapihom, izvedejo pa naj se ustrezni preventivni ukrepi.

Pankreatitis:

O pankreatitisu so poročali v kliničnih raziskavah in v obdobju po prihodu zdravila na trg. Dejavniki tveganja niso bili vzročno povezani v vseh poročilih iz obdobja po prihodu zdravila na trg, vendar so bili pri mnogih bolnikih prisotni dejavniki, za katere je znano, da so povezani s pankreatitisom, npr. zvišanje trigliceridov (glejte poglavje 4.4), žolčni kamni in uživanje alkohola.

Dodatne informacije:

Podatki o uporabi kvetiapina v kombinaciji z valproatom ali litijem pri zdravljenju akutnih epizod zmerne do hude manije so omejeni; kombinirano zdravljenje pa so bolniki dobro prenašali (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Podatki so pokazali aditiven učinek po 3 tednih.

Laktoza:

Tablete s podaljšanim sproščanjem zdravila Seroquel SR vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Glede na primarne učinke kvetiapina na osrednji živčni sistem moramo biti previdni pri uporabi kvetiapina v kombinaciji z drugimi zdravili s centralnim delovanjem in pitjem alkohola.

Citokrom P450 (CYP) 3A4 je encim, ki je primarno odgovoren za presnovo kvetiapina s citokromom P450. V študijah interakcij na zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba kvetiapina (odmerek 25 mg) s ketokonazolom, zaviralcem CYP3A4, povzročila 5- do 8-kratni porast AUC kvetiapina. Sočasna uporaba kvetiapina z zaviralci CYP3A4 je zato kontraindicirana. Prav tako med zdravljenjem s kvetiapihom ni priporočljivo piti grenivkinega soka.

V preskušanjih s ponavljajočimi odmerki za oceno farmakokinetike kvetiapina, uporabljenega pred in med zdravljenjem s karbamazepinom (znan induktor jetrnih encimov), so pri bolnikih ugotovili, da sočasna uporaba karbamazepina pomembno zviša očistek kvetiapina. To povečanje očistka je zmanjšalo sistemsko izpostavljenost kvetiapinu (izmerjeno z AUC) v povprečju na 13-% izpostavljenost glede na uporabo samega kvetiapina; pri nekaterih bolnikih so opazili še večji učinek. Kot posledica tega medsebojnega delovanja lahko pride do nižjih plazemskih koncentracij, kar lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapihom.

Sočasno zdravljenje s kvetiapihom in fenitoinom (induktor mikrosomalnih encimov) povzroči izrazito povečanje očistka kvetiapina za približno 450 %. Pri bolnikih, ki prejemajo induktor jetrnih encimov, se zdravljenje s kvetiapihom lahko začne le, če zdravnik oceni, da so koristi zdravljenja s kvetiapihom večje kot tveganja pri prekinitvi zdravljenja z induktorjem jetrnih encimov. Pomembno je, da je vsaka sprememba v zdravljenju z induktorjem postopna, in če je treba, lahko induktor nadomestimo z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (npr. natrijevim valproatom) (glejte poglavje 4.4).

Pri sočasnem jemanju kvetiapina z antidepresivom imipraminom (znanim zaviralcem CYP 2D6) ali fluoksetinom (znanim zaviralcem CYP 3A4 in CYP 2D6) se farmakokinetika kvetiapina ne spremeni v znatni meri.

Pri sočasnem jemanju kvetiapina z antipsihotikom risperidonom ali haloperidolom se farmakokinetika kvetiapina ne spremeni v znatni meri. Pri sočasni uporabi kvetiapina in tioridazina se poveča očistek kvetiapina za približno 70 %.

Pri sočasnem jemanju kvetiapina s cimetidinom se farmakokinetika kvetiapina ne spremeni.

Farmakokinetika litija se pri sočasnem jemanju s kvetiapihom ne spremeni.

V 6-tedenski randomizirani študiji litija in zdravila Seroquel SR v primerjavi s placebom in zdravilom Seroquel SR, pri odraslih bolnikih z akutno manijo, so v skupini z dodatkom litija opazili večjo incidenco ekstrapiramidnih povezanih dogodkov (zlasti tremorja), zaspanosti in povečanja telesne mase kot v skupini z dodatkom placeba (glejte poglavje 5.1).

Sočasno jemanje natrijevega valproata in kvetiapina ne spremeni njune farmakokinetike v klinično pomembnem obsegu. Retrospektivna študija otrok in mladostnikov, ki so prejeli valproat, kvetiapin ali oba, je ugotovila večjo incidenco levkopenije in nevtropenije v skupini, ki je prejela kombinirano zdravljenje, kot v skupinah, ki sta prejeli monoterapijo.

Formalne študije medsebojnega delovanja s pogosto uporabljanimi srčno-žilnimi zdravili niso bile izvedene.

Potrebna je previdnost, če se kvetiapin uporablja sočasno z zdravili, za katere je znano, da povzročijo elektrolitsko neravnovesje ali podaljšajo QT interval.

Poročajo o lažno pozitivnih rezultatih encimskih preiskav (EIA) za določanje metadona in tricikličnih antidepresivov pri bolnikih, ki so prejeli kvetiapin. Priporoča se potrditev rezultatov encimskih preiskav s primerno kromatografsko tehniko.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Prvo trimesečje

Zmeren obseg objavljenih podatkov o izpostavljenih nosečnostih (med 300-1000 izidov nosečnosti), vključno s posameznimi poročili in nekaj opazovalnimi študijami, ne kaže povečanega tveganja za pojav malformacij zaradi zdravljenja. Kljub temu dokončnega sklepa, na podlagi vseh podatkov ki so na voljo, ni mogoče narediti. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Kvetiapin se sme zato uporabljati med nosečnostjo le, če koristi zdravljenja upravičujejo možna tveganja.

Tretje trimesečje

Pri novorojenčkih, ki so bili v tretjem trimesečju nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (tudi kvetiapinu) se lahko pojavijo neželeni učinki, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, ki se lahko razlikujejo glede na resnost in trajanje po porodu. Poročali so o agitaciji, hipertenziji, hipotenziji, tremorju, zaspanosti, dihalni stiski in motnjah hranjenja. Zato je treba novorojenčke skrbno spremljati.

Dojenje

Na podlagi zelo omejenih podatkov iz objavljenih poročil o izločanju kvetiapina v materino mleko pri človeku kaže, da je izločanje kvetiapina v terapevtskih odmerkih nekonsistentno. Zaradi pomanjkanja zanesljivih podatkov se je treba odločiti bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja z zdravilom Seroquel SR, upoštevaje koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

Učinki kvetiapina na plodnost pri človeku niso ugotovljeni. Pri podganah so ugotovili učinke, povezane z zvišanjem prolaktina, vendar ti niso neposredno relevantni za človeka (glejte poglavje 5.3, Predklinični podatki).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zaradi svojih primarnih učinkov na osrednji živčni sistem lahko kvetiapin vpliva na dejavnosti, ki zahtevajo pozornost. Zato je potrebno bolnikom svetovati, da ne vozijo ali upravljajo s stroji, dokler ni znana njihova individualna dovzetnost za ta učinek.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki kvetiapina, o katerih so poročali najpogosteje ($\geq 10\%$), so zaspanost, omotica, suha usta, glavobol, odtegnitveni simptomi, zvišanje koncentracije trigliceridov v serumu, zvišanje koncentracije celokupnega holesterola (predvsem LDL holesterola), znižanje koncentracije HDL holesterola, povečanje telesne mase, znižanje hemoglobina in ekstrapiramidni simptomi.

Pogostnost pojavljanja neželenih učinkov, povezanih z uporabo kvetiapina, je navedena v spodnji preglednici (Preglednica 1) v skladu z obliko, ki jo priporoča *Council for International Organizations of Medical Sciences* (Delovna skupina CIOMS III 1995).

Preglednica 1 Neželeni učinki, povezani z zdravljenjem s kvetiapinom

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	znižan hemoglobin ²²	levkopenija ^{1, 28} , zmanjšanje števila nevtrofilcev, povečanje števila eozinofilcev ²⁷	trombocitopenija, anemija, zmanjšano število trombocitov ¹³	agranulocitoza ²⁶		nevtropenija ¹
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			preobčutljivost (vključno z alergijskimi kožnimi reakcijami)		anafilaški reakcija ⁵	

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>		hiperprolaktinija, ¹⁵ znižanje celotnega T ₄ ²⁴ , znižanje prostega T ₄ ²⁴ , znižanje celotnega T ₃ ²⁴ , zvišanje TSH ²⁴	znižanje prostega T ₃ ²⁴ , hipotiroidizem ²¹		neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	zvišanje koncentracije trigliceridov v serumu ^{10,30} zvišanje celotnega holesterola (pretežno holesterola LDL) ^{11,30} znižanje holesterola HDL ^{17,30} , povečanje telesne mase ^{8,30}	povečan apetit, zvišanje glukoze v krvi do hiperglikemične ravni ^{6,30}	hiponatriemija ¹⁹ , sladkorna bolezen ^{1,5,6}	metabolični sindrom ²⁹	poslabšanje obstoječe sladkorne bolezni	
<i>Psihiatrične motnje</i>		nenormalne sanje in nočne more, samomorilno razmišljanje in samomorilno vedenje ²⁰		somnambulizem in podobne reakcije, npr. govorjenje med spanjem ali s spanjem povezana motnja hranjenja		
<i>Bolezni živčevja</i>	omotica ^{4,16} , zaspanost ^{2,16} , glavobol, ekstrapiramidni simptomi ^{1,21}	dizartrija	konvulzije ¹ , sindrom nemirnih nog, zapoznela (tardivna) diskinezija ^{1,5} , sinkopa ^{4,16}			
<i>Srčne bolezni</i>		tahikardija ⁴ , palpitacije ²³	podaljšanje QT ^{1,12,18} bradikardija ³²			
<i>Očesne bolezni</i>		zamegljen vid				
<i>Žilne bolezni</i>		ortostatska hipotenzija ^{4,16}		venska tromboembolija ¹		
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		dispneja ²³	rinitis			

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
<i>Bolezni prebavil</i>	suha usta	zaprtost, dispepsija, bruhanje ²⁵	disfagija ⁷	pankreatitis ¹ , zapora črevesa/ileus		
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		zvišanje alanin-aminotransferaze (ALT) v serumu ³ , zvišanje gama-GT ³	zvišanje aspartat-aminotransferaze (AST) v serumu ³	zlatenica ⁵ , hepatitis		
<i>Bolezni kože in podkožja</i>					angioedem ⁵ , Stevens-Johnsonov sindrom ⁵	toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>					rabdomioliza	
<i>Bolezni sečil</i>			zastoj urina			
<i>Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju</i>						neonatalni odtegnitveni sindrom ³¹
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>			spolna disfunkcija	priapizem, galaktoreja, oteklost dojk, menstruacijske motnje		
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	odtegnitveni (prekinitveni) simptomi ^{1,9}	blaga astenija, periferni edemi, razdražljivost, zvišana telesna temperatura		maligni nevroleptični sindrom ¹ , hipotermija		
<i>Preiskave</i>				zvišanje kreatin-fosfokinaze v krvi ¹⁴		

- (1) Glejte poglavje 4.4.
- (2) Pojavi se lahko zaspanost, ponavadi v prvih dveh tednih zdravljenja, ki med nadaljnjo uporabo kvetiapina praviloma mine.
- (3) Pri nekaterih bolnikih, ki so dobivali kvetiapin, so opazili asimptomatsko zvišanje (premik od običajnega do > 3X ULN kadarkoli) serumskih transaminaz (ALT, AST) ali gama-GT. Ta zvišanja so bila med nadaljevanjem zdravljenja s kvetiapinom ponavadi reverzibilna.
- (4) Tako kot druga antipsihotična zdravila, ki delujejo tudi kot blokatorji adrenergičnih receptorjev alfa₁, tudi kvetiapin pogosto povzroči ortostatsko hipotenzijo, ki je povezana z omotico, tahikardijo in pri nekaterih bolnikih s sinkopo. To se še zlasti dogaja v začetnem obdobju titriranja odmerka (glejte poglavje 4.4).
- (5) Izračuni pogostnosti teh neželenih učinkov zajemajo le podatke pridobljene po prihodu kvetiapina (v obliki s takojšnjim sproščanjem) na trg.
- (6) Glukoza v krvi na tešče ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) ali glukoza v krvi, ki ni izmerjena na tešče, ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) vsaj enkrat.

- (7) Pogostejše pojavljanje disfagije med uporabo kvetiapina v primerjavi s placebom so zabeležili samo v kliničnih preskušanjih pri bipolarni depresiji.
- (8) Na podlagi >7 % povečanja telesne mase v primerjavi z izhodiščem. Pojavi se pretežno v prvih tednih zdravljenja pri odraslih.
- (9) V akutnem, s placebom kontroliranim preskušanju (monoterapija), kateri je ocenjeval odtegnitvene simptome, so opazili naslednje odtegnitvene simptome: nespečnost, slabost, glavobol, diarejo, bruhanje, omotico in razdražljivost. Incidenca simptomov se je signifikantno zmanjšala po enem tednu po odtegnitvi.
- (10) Trigliceridi ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (bolniki, stari ≥ 18 let) ali ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (bolniki, stari < 18 let) vsaj v enem primeru.
- (11) Holesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,264$ mmol/l) (bolniki, stari ≥ 18 let) ali ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (bolniki, stari < 18 let) vsaj v enem primeru. Povečanje LDL holesterola ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) je bilo opisano v zelo pogostih primerih. Povprečna sprememba pri bolnikih, ki imajo to povečanje je bila 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
- (12) Glejte besedilo spodaj.
- (13) Število trombocitov ob enkratni priložnosti $\leq 100 \times 10^9/L$.
- (14) Na podlagi poročil o neželenih učinkih v kliničnih raziskavah. Zvišanje krvnih vrednosti kreatin - fosfokinaze, ki ni povezana z malignim nevroleptičnim sindromom.
- (15) Koncentracija prolaktina (bolniki v starosti ≥ 18 let): > 20 $\mu g/l$ moški (>869.56 pmol/L), > 30 $\mu g/l$ (>1304.34 pmol/L) ženske ob kateremkoli času.
- (16) Lahko povzroči padce.
- (17) Holesterol HDL: < 40 mg/dl (1.025 mmol/l) moški; < 50 mg/dl (1.282 mmol/l) ženske kadarkoli.
- (18) Pojav bolnikov, ki imajo spremembo QTc iz < 450 msek na ≥ 450 msek z ≥ 30 msek povečanjem. V s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom je bila povprečna sprememba in pojav bolnikov, ki imajo klinično signifikantno spremembo QTc, podobna med placebom in kvetiapiinom
- (19) Premik z > 132 mmol/l na ≤ 132 mmol/l ob vsaj eni priložnosti.
- (20) Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom so bili opaženi primeri razmišljanja o samomoru in samomorilno vedenje (glejte poglavje 4.4 in 5.1).
- (21) Glejte poglavje 5.1
- (22) Znižanje hemoglobina na ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) pri moških in ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) pri ženskah se je vsaj enkrat pojavilo pri 11% bolnikov, ki so prejeli kvetiapin v vseh preskušanjih vključno z odprtimi deli preizkušanj. Pri teh bolnikih, je bilo povprečno največje znižanje hemoglobina kadarkoli -1,50 g/dl.
- (23) To je bilo pogosto opisano v okoliščinah s tahikardijo, omotico, ortostatsko hipotenzijo in/ali osnovno boleznijo srca oz. dihal.
- (24) Na podlagi sprememb od normalne izhodiščne do potencialno klinično pomembne vrednosti kadarkoli po izhodišču v vseh preskušanjih. Spremembe celotnega T_4 , prostega T_4 , celotnega T_3 in prostega T_3 so opredeljene kot < 0,8-kratna spodnja normalna meja (pmol/l) in sprememba TSH kot > 5 mIU/l kadarkoli.
- (25) Na podlagi večje pogostnosti bruhanja med starejšimi bolniki (starimi ≥ 65 let).
- (26) Na podlagi spremembe števila nevtrofilcev z $\geq 1,5 \times 10^9/l$ izhodiščno na < $0,5 \times 10^9/l$ kadar koli med zdravljenjem in na podlagi bolnikov s hudo nevtropenijo (< $0,5 \times 10^9/L$) in okužbo tekom vseh kliničnih raziskav s kvetiapiinom (glejte poglavje 4.4).
- (27) Na podlagi odklonov od normalnih izhodiščnih vrednosti do potencialno klinično pomembnih vrednosti kadarkoli v kliničnih raziskavah. Premiki so opredeljeni kot zvišanje števila eozinofilcev kadarkoli > 1×10^9 celic/l.
- (28) Na podlagi odklonov od normalnih izhodiščnih vrednosti do potencialno klinično pomembnih vrednost kadarkoli v kliničnih raziskavah. Premiki so opredeljeni kot $\leq 3 \times 10^9$ celic/l kadarkoli.
- (29) Na podlagi poročil o neželenih učinkih metabolnega sindroma iz vseh kliničnih raziskav s kvetiapiinom.
- (30) V kliničnih raziskavah so pri nekaterih bolnikih opazili poslabšanje več kot enega od metabolnih dejavnikov – telesne mase, glukoze v krvi in lipidov (glejte poglavje 4.4).
- (31) Glejte poglavje 4.6.
- (32) Lahko se pojavi ob uvedbi zdravljenja ali kmalu po njej in jo lahko spremljata hipotenzija in/ali sinkopa. Pogostnost temelji na zabeleženih neželenih učinkih bradikardije in povezanih dogodkov v vseh kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom.

Primeri podaljšanja QT intervala, ventrikularne aritmije, nenadne nepojasnjene smrti, kardialnega aresta in 'torsades de pointes' so bili poročani pri uporabi nevroleptikov in se vrednotijo kot razredni učinek.

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih je treba upoštevati iste neželene učinke zdravila, kot so zgoraj opisani za odrasle. Naslednja preglednica povzema neželene učinke zdravila, ki se pri otrocih in mladostnikih (starih od 10 do 17 let) pojavljajo v višji kategoriji pogostnosti kot v odrasli populaciji, ali neželene učinke zdravila, ki niso bili ugotovljeni v odrasli populaciji.

Preglednica 2 Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih, povezani z zdravljenjem s kvetiapiinom in ki se pojavljajo z večjo pogostnostjo kot pri odraslih ali pri odraslih niso bili ugotovljeni

Pogostnosti neželenih učinkov je opredeljena kot sledi: zelo pogosti ($> 1/10$), pogosti ($> 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($> 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($> 1/10.000$ do $< 1/1000$) in zelo redki ($< 1/10.000$).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
Bolezni endokrinega sistema	zvišanje prolaktina ¹	
Presnovne in prehranske motnje	večji apetit	
Bolezni živčevja	ekstrapiramidni simptomi ^{3, 4}	sinkopa
Žilne bolezni	zvišanje krvnega tlaka ²	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		rinitis
Bolezni prebavil	bruhanje	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		razdražljivost ³

1. Koncentracija prolaktina (bolniki, stari < 18 let): $> 20 \mu\text{g/l}$ ($> 869,56 \text{ pmol/l}$) moški, $> 26 \mu\text{g/l}$ ($> 1130,428 \text{ pmol/l}$) ženske kadarkoli. Pri manj kot 1 % bolnikov se je koncentracija prolaktina zvišala na $> 100 \mu\text{g/l}$.
2. Na podlagi sprememb nad klinično pomembnimi pragi (prirejeno po merilih *National Institutes of Health*) ali zvišanja sistoličnega tlaka $> 20 \text{ mmHg}$ ali diastoličnega tlaka $> 10 \text{ mmHg}$ kadarkoli v dveh akutnih (3- do 6-tedenskih) s placebom kontroliranih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih.
3. Opomba: Pogostnost se ujema z ugotovljeno pri odraslih, toda pri otrocih in mladostnikih ima lahko drugačne klinične posledice kot pri odraslih.
4. Glejte poglavje 5.1.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Na splošno so bili opisani znaki in simptomi posledica pretiranih znanih farmakoloških učinkov zdravilne učinkovine, tj. zaspanost in sedacija, tahikardija in hipotenzija. Preveliko odmerjanje lahko vodi do podaljšanja intervala QT, konvulzij, statusa epilepticusa, rabdomiolize, depresije dihanja, zastoja urina, zmedenosti, delirija in/ali agitiranosti, kome in smrti. Učinki prevelikega odmerjanja lahko bolj ogrožajo bolnike z obstoječo hudo srčno-žilno boleznijo (glejte poglavje 4.4, ortostatska hipotenzija).

Obvladovanje prevelikega odmerjanja

Specifičnega antidota za kvetiapin ni. Pri hudih znakih zastrupitve je treba pomisliti na možnost zaužitja več različnih zdravil. Priporočljivi so postopki intenzivne terapije, vključno z vzpostavitvijo in vzdrževanjem prehodnih dihalnih poti, zagotovitvijo ustrezne oksigenacije in ventilacije ter nadziranjem in podporo srčno-žilnega sistema.

Na podlagi objavljene literature se lahko bolnike z delirijem ali agitiranostjo in čistim antiholinergičnim sindromom, zdravi z uporabo fizostigmina 1-2 mg (med stalno kontrolo EKG). To ni priporočljivo kot standardno zdravljenje in sicer zaradi potencialnega negativnega učinka fizostigmina na prevodnost srca. Fizostigmin se lahko uporablja le, če ni nobenih motenj EKG. Fizostigmin se ne sme uporabljati v primeru disaritmij, katerih koli stopenj srčnega bloka ali razširitve QRS.

Čeprav možnosti preprečevanja absorpcije prevelikih odmerkov niso preučevali, lahko razmislimo tudi o možnosti uporabe praznjenja želodca pri hudih zastupitvah in ga izvesti, če je mogoče, v eni uri po zaužitju. Lahko razmislimo tudi o uporabi aktivnega oglja.

V primerih prevelikega odmerjanja kvetiapina je treba refraktarno hipotenzijo zdraviti z ustreznimi ukrepi, npr. intravenskimi tekočinami in/ali simpatikomimetičnimi zdravili. Adrenalinu in dopaminu se je treba izogniti, ker lahko beta-stimulacija v primeru alfa-blokade s kvetiapihom poslabša hipotenzijo.

Natančen zdravniški nadzor in spremljanje sta potrebna, dokler si bolnik ne opomore.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antipsihotiki; diazepini, oksazepini in tiazepini
Oznaka ATC: N05A H04

Mehanizem delovanja:

Kvetiapin je atipični antipsihotik. Kvetiapin in norkvetiapin, njegov aktivni presnovek v človeški plazmi, delujeta na širok spekter nevrotansmiterskih receptorjev. Kvetiapin in norkvetiapin imata afiniteto za možganske receptorje za serotonin (5HT₂) in dopamin (D₁ in D₂). Domnevno ta kombinacija antagonističnega delovanja na receptorje in večja selektivnost za receptorje 5HT₂ v primerjavi z receptorji D₂ prispeva h kliničnim antipsihotičnim lastnostim zdravila Seroquel in majhni nagnjenosti k ekstrapiramidnim neželenim učinkom (EPU) v primerjavi s tipičnimi antipsihotiki. Kvetiapin in norkvetiapin nimata upoštevanja vredne afinitete za benzodiazepinske receptorje, imata pa veliko afiniteto za histaminergične receptorje in adrenergične receptorje alfa 1, zmerno afiniteto za adrenergične receptorje alfa 2 ter zmerno do veliko afiniteto za več muskarinskih receptorjev. K terapijski antidepresivni učinkovitosti zdravila Seroquel SR morda pripomore norkvetiapin z zavrtjem NET in delnim agonističnim delovanjem na mestih 5HT1A.

Farmakodinamični učinki:

Kvetiapin je aktiven v testih antipsihotičnega delovanja, npr. pogojevanem izogibanju. Blokira tudi delovanje agonistov dopamina (merjeno vedenjsko ali elektrofiziološko) in zvišuje koncentracijo presnovkov dopamina, ki so nevrokemični kazalci blokade receptorjev D₂.

V predkliničnih testih, ki napovedujejo EPU (ekstrapiramidne neželene učinke), se kvetiapin razlikuje od tipičnih antipsihotikov in ima atipičen profil. Kvetiapin po kronični uporabi ne povzroči supersenzitivnosti dopaminskih receptorjev D₂. Ob odmerkih, ki učinkovito blokirajo dopaminske receptorje D₂, povzroči kvetiapin le šibko katelepsijo. Kvetiapin je selektiven za limbični sistem; to se kaže po kronični uporabi z depolarizacijsko blokado mezolimbičnih, ne pa nigrostriatnih nevronov, ki vsebujejo dopamin. Pri opicah vrste Cebus, senzibiliziranih s haloperidolom ali naivnih za zdravila, kaže kvetiapin po akutni in kronični uporabi minimalno distonično nagnjenost (glejte poglavje 4.8).

Klinična učinkovitost:

Shizofrenija

Učinkovitost zdravila Seroquel SR za zdravljenje shizofrenije so dokazali v enem 6-tedenskem s placebom kontroliranem preskušanju pri bolnikih, ki so izpolnjevali merila za shizofrenijo po DSM-IV, in eni študiji prehoda z zdravila Seroquel na zdravilo Seroquel SR z aktivno kontrolo pri klinično stabilnih ambulantnih bolnikih s shizofrenijo. Primarna spremenljivka izida v preskušanju, kontroliranem s placebom, je bila sprememba celotnega seštevka po PANSS od izhodišča do končne ocene. Zdravilo Seroquel SR 400 mg/dan, 600 mg/dan in 800 mg/dan je psihotične simptome statistično značilno bolj izboljšalo kot placebo. Učinek 600-mg in 800-mg odmerka je bil večji kot 400-mg odmerka.

V 6-tedenski študiji prehoda z aktivno kontrolo je bila primarna spremenljivka izida delež bolnikov, pri katerih učinkovitost ni bila zadostna, tj. bolnikov, ki so študijo zaradi nezadostne učinkovitosti prekinili ali pri katerih se je celotni seštevke po PANSS v primerjavi z randomizacijo na kateremkoli pregledu povečal za 20 % ali več. Pri bolnikih, stabiliziranih na 400 do 800 mg zdravila Seroquel, se je učinkovitost ohranila, ko so prešli na enak dnevni odmerek zdravila Seroquel SR enkrat na dan.

V dolgoročni študiji stabilnih bolnikov s shizofrenijo, vzdrževanih na terapiji z zdravilom Seroquel SR 16 tednov, je zdravilo Seroquel SR recidive preprečil učinkoviteje kot placebo. Ocenjeno tveganje recidiva po 6 mesecih zdravljenja je bilo 14,3 % v skupini, ki je dobivala zdravilo Seroquel SR, in 68,2 % v skupini, ki je dobivala placebo. Povprečni odmerek je bil 669 mg. Med terapijo z zdravilom Seroquel SR v obdobju do 9 mesecev (mediano 7 mesecev) ni bilo dodatnih izsledkov povezanih z varno uporabo zdravila. Še zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem z zdravilom Seroquel SR niso zabeležili več z EPU povezanih neželenih dogodkov in povečanja telesne mase.

Bipolarna motnja

Pri zdravljenju zmernih do hudih epizod manije je zdravilo Seroquel v dveh preskušanjih monoterapije po 3 in 12 tednih manične simptome zmanjšalo učinkoviteje kot placebo. Pomemben učinek zdravila Seroquel SR, v primerjavi s placebom, se je ohranil vse do konca 3-tedenskega preskušanja. Zdravilo Seroquel SR so uporabljali v odmerkih od 400 do 800 mg/dan in povprečni odmerek je bil približno 600 mg/dan. Podatki o uporabi zdravila Seroquel v kombinaciji z valproatom ali litijem pri zdravljenju obdobj zmerne do hude manije po 3 in 6 tednih so sicer pomanjkljivi, toda kombinirano zdravljenje so bolniki dobro prenašali. Podatki so pokazali aditiven učinek po 3 tednih. Druga študija ni pokazala aditivnega učinka po 6 tednih.

V kliničnem preskušanju pri bolnikih z depresivnimi epizodami v okviru bipolarnе motnje I ali II je zdravilo Seroquel SR v odmerku 300 mg na dan zmanjšal celotni seštevke MADRS učinkoviteje kot placebo.

V 4 dodatnih 8-tedenskih kliničnih preskušanjih s kvetiapihom pri bolnikih z zmernimi do hudimi depresivnimi epizodami pri bipolarni motnji I ali II je bilo zdravilo Seroquel v odmerkih 300 mg in 600 mg statistično značilno boljše od placeba pri relevantnih merilih izida: povprečnem izboljšanju MADRS in odzivu, opredeljenem kot izboljšanje celotnega seštevka MADRS za vsaj 50 % v primerjavi z izhodiščem. Velikost učinka se ni razlikovala med bolniki, ki so dobivali 300 mg zdravila Seroquel, in tistimi, ki so dobivali odmerek 600 mg.

V nadaljevalni fazi dveh od teh študij je bilo dokazano, da je dolgotrajno zdravljenje bolnikov, ki so se odzvali na zdravilo Seroquel 300 mg ali 600 mg, učinkovito v primerjavi s placebom, kar zadeva simptome depresije, ne pa, kar zadeva simptome manije.

V dveh študijah preprečevanja recidivov so ocenjevali kvetiapin v kombinaciji s stabilizatorji razpoloženja pri bolnikih z maničnimi, depresivnimi ali mešanimi epizodami razpoloženja. Kombinacija s kvetiapihom je čas do recidiva katerekoli motnje razpoloženja (manične, mešane ali depresivne) podaljšala bolj kot monoterapija s stabilizatorji razpoloženja. Kvetiapin so uporabljali

dvakrat na dan v skupnem odmerku od 400 do 800 mg na dan, kot kombinirano terapijo z litijem ali valproatom.

V 6-tedenski randomizirani študiji litija in zdravila Seroquel SR v primerjavi s placebom in zdravilom Seroquel SR, pri odraslih bolnikih z akutno manijo, je bila razlika v povprečnem izboljšanju po lestvici YMRS med skupino z dodatkom litija in skupino z dodatkom placeba 2,8 točke, razlika v odstotku odzivnih bolnikov (odzivnost je bila opredeljena kot 50 % izboljšanje v primerjavi z izhodišnim YMRS) pa je bila 11 % (79 % v skupini z dodatkom litija in 68 % v skupini z dodatkom placeba).

V eni dolgoročni študiji (do 2 leti zdravljenja), ki je ocenjevala preprečevanje recidivov pri bolnikih z maničnimi, depresivnimi ali mešanimi razpoloženskimi epizodami, je bil kvetiapin pri bolnikih z bipolarno motnjo I superioren nad placebom, kar zadeva čas do recidiva kateregakoli razpoloženskega dogodka (maničnega, mešanega ali depresivnega). Število bolnikov z epizodo motnje razpoloženja je bilo 91 (22,5%) v skupini bolnikov, ki je prejela kvetiapin, 208 (51%) v skupini bolnikov, ki je prejela placebo in 95 (26,1%) v skupini, ki je prejela litij. Pri bolnikih, ki so se odzvali na akutno zdravljenje s kvetiapiinom, rezultati primerjave nadaljevalnega zdravljenja s kvetiapiinom in prehoda na litij kažejo, da prehod na litij ni povezan s podaljšanjem časa do naslednjega recidiva motnje razpoloženja.

Velike depresivne epizode pri veliki depresivni motnji

Dve kratkotrajni (6-tedenski) študiji sta vključili bolnike, ki so se neustrezno odzvali na vsaj en antidepresiv. Seroquel SR 150 mg in 300 mg/dan kot dodatek že potekajočemu antidepresivnemu zdravljenju (amitriptilin, bupropion, citalopram, duloksetin, escitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin ali venlafaksin) je v primerjavi z antidepresivno terapijo samo superiorno zmanjšal depresivne simptome; kot merilo je bilo uporabljeno izboljšanje celotnega seštevka po MADRS (povprečna sprememba po metodi najmanjših kvadratov 2 do 3,3 točke v primerjavi s placebom).

Dolgoročna učinkovitost in varnost pri bolnikih z veliko depresivno motnjo nista ocenjeni pri uporabi kot dodatno zdravilo, vendar pa sta bili dolgoročna učinkovitost in varnost ocenjeni pri odraslih bolnikih v monoterapiji (glejte spodaj).

Naslednje študije so bile izvedene z zdravilom Seroquel SR kot monoterapijo, vendar je zdravilo Seroquel SR indicirano le za uporabo kot dodatno zdravilo:

V treh od štirih kratkotrajnih (do 8 tednov) študij monoterapije je Seroquel SR 50 mg, 150 mg in 300 mg/dan pri bolnikih z MDD v primerjavi s placebom pokazal superiorno učinkovitost za zmanjšanje depresivnih simptomov, merjeno s celotno oceno po lestvici MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) (povprečna ocena po metodi najmanjših kvadratov v primerjavi s placebom od 2 do 4 točke).

V študiji preprečevanja recidivov z monoterapijo so bolnike z obdobji depresije vsaj 12 tednov stabilizirane v odprti fazi zdravljenja z zdravilom Seroquel SR, randomizirali na Seroquel SR enkrat na dan ali na placebo za obdobje do 52 tednov. Povprečni odmerek zdravila Seroquel SR med randomizirano fazo je bil 177 mg/dan. Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Seroquel SR, je bila incidenca recidivov 14,2 %, pri bolnikih, ki so dobivali placebo, pa 34,4 %.

V kratkotrajni (9-tedenski) študiji nedementnih starejših bolnikov (starih od 66 do 89 let) z MDD, je bila učinkovitost zdravila Seroquel SR (prilagodljivo odmerjanega v razponu od 50 mg do 300 mg/dan) superiorna placebu za zmanjšanje depresivnih simptomov, merjeno z izboljšanjem celotne ocene po lestvici MADRS (povprečno zmanjšanje po metodi najmanjših kvadratov v primerjavi s placebom -7,54). Bolniki, randomizirani na zdravilo Seroquel SR, so v tej študiji dobivali 50 mg/dan od 1. do 3. dne. Odmerek je bilo mogoče 4. dan povečati na 100 mg/dan, 8. dan na 150 mg/dan in potem do 300 mg/dan, odvisno od kliničnega odziva in prenašanja. Povprečni odmerek zdravila Seroquel SR je bil 160 mg/dan. Razen incidence ekstrapiramidnih simptomov (glejte poglavje 4.8 in "Klinična varnost", spodaj) so starejši bolniki zdravilo Seroquel SR enkrat na dan prenašali

podobno kot odrasli (stari od 18 do 65 let). Delež randomiziranih bolnikov, starejših od 75 let, je bil 19 %.

Klinična varnost:

V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih pri shizofreniji in bipolarni maniji je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov podobna kot pri placebu (shizofrenija: 7,8 % s kvetiapihom, 8,0 % s placebom; bipolarna manija: 11,2 % s kvetiapihom in 11,4 % s placebom). V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih pri MDD in bipolarni depresiji so med bolniki, ki so prejeli kvetiapin, zabeležili večje deleže ekstrapiramidnih simptomov kot med tistimi, ki so prejeli placebo. V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih preskušanjih pri bipolarni depresiji je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo kvetiapina 8,9 % in med uporabo placeba 3,8 %. V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih monoterapije pri MDD je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo zdravila Seroquel SR 5,4 % in med uporabo placeba 3,2 %. V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih monoterapije pri starejših bolnikih z MDD je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo zdravila Seroquel SR 9,0 % in med uporabo placeba 2,3 %. Incidenca posameznih neželenih dogodkov pri bipolarni depresiji in MDD (npr. akatizije, ekstrapiramidne motnje, tremorja, diskinezije, distonije, nemira, nehotnega krčenja mišic, psihomotorične hiperaktivnosti in togosti mišic) v nobeni terapevtski skupini ni presežala 4 %.

V kratkotrajnih, s placebom kontroliranih študijah s stalnim odmerkom (od 50 do 800 mg/dan), ki so trajale od 3 do 8 tednov, se je bolnikom, ki so prejeli kvetiapin, telesna masa v povprečju povečala od 0,8 kg z dnevnim odmerkom 50 mg do 1,4 kg z dnevnim odmerkom 600 mg (z manjšim povečanjem z dnevnim odmerkom 800 mg); pri bolnikih, ki so prejeli placebo, je bilo to povečanje 0,2 kg. Odstotek bolnikov, ki so prejeli kvetiapin in se jim je telesna masa povečala za $\geq 7\%$, je segal od 5,3 % z dnevnim odmerkom 50 mg do 15,5 % z dnevnim odmerkom 400 mg (z manjšim povečanjem z dnevnima odmerkoma 600 mg in 800 mg); pri bolnikih, ki so prejeli placebo, je bilo to povečanje 3,7 %.

6-tedenska randomizirana študija litija in zdravila Seroquel SR v primerjavi s placebom in zdravilom Seroquel SR pri odraslih bolnikih z akutno manijo je pokazala več neželenih učinkov s kombinacijo zdravila Seroquel SR in litija (63 % v primerjavi z 48 % z zdravilom Seroquel SR v kombinaciji s placebom). Rezultati o varnosti so pokazali večjo incidenco ekstrapiramidnih simptomov v skupini z dodatkom litija (16,8 %) kot v skupini z dodatkom placeba (6,6 %); večinoma je šlo za tremor - opazili so ga pri 15,6 % bolnikov v skupini z dodatkom litija in pri 4,9 % bolnikov v skupini z dodatkom placeba. Incidenca zaspanosti je bila večja v skupini, ki je prejela zdravilo Seroquel SR z dodatkom litija (12,7 %) kot v skupini, ki je prejela zdravilo Seroquel SR z dodatkom placeba (5,5 %). Poleg tega je bil ob koncu zdravljenja delež povečanja telesne mase ($\geq 7\%$) v skupini z dodatkom litija večji (8,0 %) kot v skupini z dodatkom placeba (4,7 %).

Dolgotrajnejša preskušanja za preprečevanje ponovitev so imela odprto obdobje (ki je trajalo od 4 do 36 tednov); med odprtim obdobjem so bolniki prejeli kvetiapin, sledilo pa je randomizirano obdobje odtegnitve, med katerim so bolnike randomizirali na kvetiapin ali placebo. Pri bolnikih, randomiziranih na kvetiapin, je bilo povprečno povečanje telesne mase med odprtim obdobjem 2,56 kg, do 48. tedna randomiziranega obdobja pa je bilo povprečno povečanje telesne mase 3,22 kg v primerjavi z izhodiščem odprtega obdobja. Pri bolnikih, randomiziranih na placebo, je bilo povprečno povečanje telesne mase med odprtim obdobjem 2,39 kg, do 48. tedna randomiziranega obdobja pa je bilo povprečno povečanje telesne mase 0,89 kg v primerjavi z izhodiščem odprtega obdobja.

V študijah, kontroliranih s placebom, pri starejših bolnikih s psihozo, povezano z demenco, incidenca možgansko-žilnih neželenih učinkov na 100 bolnikovih let med bolniki, ki so dobivali kvetiapin, ni bila višja, kot v skupini s placebom.

V vseh kratkotrajnih preskušanjih monoterapije, kontroliranih s placebom, pri bolnikih z izhodiščnim številom nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$ je bila incidenca vsaj ene spremembe števila nevtrofilcev na $< 1,5 \times 10^9/l$ pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapihom 1,9 % in 1,5 % pri bolnikih, ki so dobivali placebo.

Incidenca sprememb na $> 0,5$ do $< 1,0 \times 10^9/l$ je bila med prejemniki kvetiapina in placeba enaka (0,2 %). V vseh kliničnih preskušanjih (s placebom kontroliranih, odprtih in s primerjalno učinkovino) pri bolnikih z izhodiščnim številom nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$ je bila incidenca vsaj ene spremembe števila nevtrofilcev na $< 1,5 \times 10^9/l$ med prejemniki kvetiapina, ki so imeli izhodiščno število nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$ 2,9 % in na $< 0,5 \times 10^9/l$ 0,21 % pri bolnikih, ki so prejeli kvetiapin.

Zdravljenje s kvetiapiinom je bilo povezano z odmerkom povezanim znižanjem koncentracije ščitničnih hormonov. Incidenca sprememb TSH je bila 3,2 % s kvetiapiinom in 2,7 % s placebom. Incidenca recipročnih, potencialno klinično pomembnih sprememb T3 ali T4 in TSH je bila v teh preskušanjih majhna in opažene spremembe koncentracije ščitničnih hormonov niso bile povezane s klinično simptomatskim hipotiroidizmom. Znižanje celotnega in prostega T4 je bilo največje v prvih šestih tednih zdravljenja s kvetiapiinom. Med dolgotrajnim zdravljenjem ni prišlo do dodatnega znižanja. V približno 2/3 vseh primerov je učinek na celotni in prosti T4 po prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom izginil, ne glede na trajanje zdravljenja.

Katarakte/zamotnitev očesne leče

V kliničnih preskušanjih, kjer so ocenjevali vpliv zdravila Seroquel (200-800 mg/dan) na nastanek katarakte, v primerjavi z risperidonom (2-8 mg/dan) pri bolnikih s shizofrenijo ali shizofrenimi motnjami, odstotek bolnikov s povečano stopnjo motnosti očesne leče, pri zdravilu Seroquel ni bil višji (4%) v primerjavi z risperidonom (10 %) pri bolnikih, ki so zdravilo prejeli vsaj 21 mesecev.

Pediatrična populacija

Klinična učinkovitost

Učinkovitost in varnost zdravila Seroquel so raziskali v 3-tedenski, s placebom kontrolirani študiji za zdravljenje manije (n = 284 bolnikov v ZDA, starih od 10 do 17 let). Približno 45 % te populacije bolnikov je imelo dodatno diagnozo ADHD (motnje s pomanjkanjem pozornosti in hiperaktivnostjo). Poleg tega je bila opravljena 6-tedenska, s placebom kontrolirana študija za zdravljenje shizofrenije (n = 222 bolnikov, starih od 13 do 17 let). Iz obeh študij so bili izključeni bolniki, za katere je bilo znano, da se ne odzovejo na zdravilo Seroquel. Zdravljenje z zdravilom Seroquel so začeli s 50 mg na dan; odmerek so nato 2. dan povečali na 100 mg na dan, potem pa so odmerek titrirali do ciljnega odmerka (manija od 400 do 600 mg na dan, shizofrenija od 400 do 800 mg na dan) v korakih po 100 mg na dan in z uporabo dvakrat ali trikrat na dan.

V študiji manije je bila razlika v povprečni spremembi po metodi najmanjših kvadratov celotnega seštevka YMRS v primerjavi z izhodiščem (učinkovina minus placebo) -5,21 za Seroquel 400 mg/dan in -6,56 za Seroquel 600 mg/dan. Deleži odzivnih (izboljšanje YMRS za ≥ 50 %) so bili 64 % za Seroquel 400 mg/dan, 58 % za 600 mg/dan in 37 % v kraku s placebom.

V študiji shizofrenije je bila razlika v povprečni spremembi po metodi najmanjših kvadratov celotnega seštevka PANSS v primerjavi z izhodiščem (učinkovina minus placebo) - 8,16 za Seroquel 400 mg/dan in - 9,29 za Seroquel 800 mg/dan. Ne shema z nižjim odmerkom (400 mg/dan) ne shema z višjim odmerkom (800 mg/dan) kvetiapina nista bili boljši od placeba, kar zadeva odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv (odziv je bil opredeljen kot ≥ 30 % zmanjšanje celotnega seštevka PANSS v primerjavi z izhodiščem). Tako pri maniji kot pri shizofreniji so večji odmerki dosegli številsko manjše deleže odziva.

Tretje kratkotrajno, s placebom kontrolirano preskušanje monoterapije z zdravilom Seroquel SR pri otrocih in mladostnikih (starih od 10 do 17 let) z bipolarno depresijo ni dokazalo učinkovitosti.

Podatkov o vzdrževanju učinka ali preprečevanju ponovitve za to starostno skupino ni.

Klinična varnost

V kratkotrajnih pediatričnih preskušanjih s kvetiapiinom, opisanih zgoraj, so bili deleži ekstrapiramidnih simptomov v preskušanju pri shizofreniji v kraku z učinkovino 12,9 % in v kraku s placebom 5,3 %, v preskušanju pri bipolarni maniji 3,6 % (učinkovina) in 1,1 % (placebo) ter v preskušanju pri bipolarni depresiji 1,1 % (učinkovina) in 0 % (placebo). Delež povečanja telesne mase

za $\geq 7\%$ od izhodiščne je bil v preskušanjih pri shizofreniji in bipolarni maniji v kraku z učinkovino 17 % in v kraku s placebom 2,5 %, v preskušanju pri bipolarni depresiji pa 12,5 % (učinkovina) in 6 % (placebo). Delež s samomorom povezanih dogodkov je bil v preskušanju pri shizofreniji v kraku z učinkovino 1,4 % in v kraku s placebom 1,3 %, v preskušanju pri bipolarni maniji 1,0 % (učinkovina) in 0 % (placebo) in v preskušanju pri bipolarni depresiji 1,1 % (učinkovina) in 0 % (placebo). V fazi podaljšane spremljanja po zdravljenju v preskušanju pri bipolarni depresiji so zabeležili dva dodatna s samomorom povezana dogodka pri dveh bolnikih; eden od obeh bolnikov je v času dogodka prejel kvetiapin.

Dolgoročna varnost

Dodatni podatki o varnosti izvirajo iz 26-tedenskega odprtega nadaljevanja akutnih preskušanj ($n = 380$ bolnikov), med katerim so zdravilo Seroquel uporabljali v prilagodljivih odmerkih od 400 do 800 mg na dan. Pri otrocih in mladostnikih je bilo opisano zvišanje krvnega tlaka; večji apetit, ekstrapiramidni simptomi in zvišanje prolaktina v serumu pa so bili pri otrocih in mladostnikih opisani pogostejše kot pri odraslih bolnikih (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Kar zadeva povečanje telesne mase, je bila v primeru korekcije za normalno rast v daljšem obdobju kot mera klinično pomembne spremembe uporabljeno povečanje za vsaj 0,5 standardnega odklona od izhodiščnega indeksa telesne mase (ITM); to merilo je izpolnilo 18,3 % bolnikov, ki so kvetiapin dobivali vsaj 26 tednov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Kvetiapin se po peroralni uporabi dobro absorbira. Zdravilo Seroquel SR doseže vrh koncentracije kvetiapina in norkvetiapina v plazmi približno 6 ur po uporabi ($t_{\max}$). Molarna koncentracija aktivnega presnovka norkvetiapina v stanju ravnovesja v plazmi predstavlja ob svojem vrhu 35 % koncentracije, ugotovljene za kvetiapin.

V odmerkih do 800 mg enkrat na dan je farmakokinetika kvetiapina in norkvetiapina linearna in sorazmerna odmerku. Če primerjamo uporabo zdravila Seroquel SR enkrat na dan z enakim celotnim dnevnim odmerkom kvetiapinijevega fumarata s takojšnjim sproščanjem (zdravilo Seroquel), uporabljenim dvakrat na dan, je površina pod krivuljo koncentracije v plazmi po času (AUC) ekvivalentna, toda največja koncentracija v plazmi ($C_{\max}$) je za 13 % nižja. Ko primerjamo zdravilo Seroquel SR z zdravilom Seroquel je AUC za norkvetiapinjev metabolit 18 % nižji.

V študiji, ki je preučevala učinke hrane na biološko uporabnost kvetiapina, so odkrili, da zelo masten obrok povzroči statistično značilno povečanje $C_{\max}$ in AUC zdravila Seroquel SR za približno 50 % oziroma 20 %. Ni izključeno, da bi lahko bil vpliv zelo mastnega obroka na omenjena parametra še večji. V primerjavi s tem lahek obrok ni značilno vplival ne na $C_{\max}$ ne na AUC kvetiapina. Zato se priporoča jemanje zdravila Seroquel SR brez hrane enkrat na dan.

Porazdelitev:

Približno 83 % kvetiapina se veže na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija:

Kvetiapin se izdatno presnovi v jetrih. Po uporabi radioaktivno označenega kvetiapina predstavlja matična spojina manj kot 5 % nespremenjene snovi v urinu ali blatu.

Raziskave *in vitro* kažejo, da je CYP3A4 glavni encim, odgovoren za presnovo kvetiapina s citokromom P450. Norkvetiapin v prvi vrsti nastaja in se odstranjuje s CYP3A4

Kvetiapin in več njegovih presnovkov (vključno z norkvetiapinom) *in vitro* rahlo zavirajo delovanje encimov 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4 humanega citokroma P450. *In vitro* je zavrtje CYP opazno le v koncentracijah, ki so približno 5- do 50-krat višje od koncentracij pri človeku, če je zdravilo uporabljeno v odmerkih od 300 do 800 mg/dan. Na podlagi teh rezultatov *in vitro* ni verjetno, da bi sočasna uporaba kvetiapina z drugimi zdravili klinično pomembno zavrla presnovo drugih zdravil s citokromom P450. Študije na živalih kažejo, da lahko kvetiapin inducira encime citokroma P450.

Toda v specifični študiji medsebojnega delovanja pri psihotičnih bolnikih po uporabi kvetiapina niso ugotovili večje aktivnosti citokroma P450.

Izločanje:

Razpolovni čas izločanja kvetiapina je približno 7 ur, norkvetiapina pa približno 12 ur. Približno 73 % radioaktivno označenega zdravila se izloči v urinu in 21 % v blatu z manj kot 5 % skupne radioaktivnosti, ki predstavlja nespremenjeno snov povezano z zdravilom. Povprečni delež molarnega odmerka prostega kvetiapina in aktivnega humanega plazemskega presnovka norkvetiapina, ki se izloči v urinu, je < 5 %.

Posebne skupine bolnikov

Spol:

Farmakokinetika kvetiapina se med moškimi in ženskami ne razlikuje.

Starejši:

Pri starejših bolnikih je povprečni očistek kvetiapina za približno 30 do 50 % manjši kot pri odraslih bolnikih, starih od 18 do 65 let.

Okvara ledvic:

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic se je povprečni plazemski očistek kvetiapina zmanjšal za približno 25 % (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min/1,73 m²), toda individualne vrednosti očistka so bile znotraj območja za normalne osebe.

Okvara jeter:

Povprečni plazemski očistek kvetiapina se pri bolnikih z znano okvaro jeter (stabilna alkoholna ciroza) zmanjša za približno 25 %. Ker se kvetiapin izdatno presnovi v jetrih, je mogoče v populaciji z okvaro jeter pričakovati zvišano koncentracijo v plazmi. Pri teh bolnikih utegnejo biti potrebne prilagoditve odmerka (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Farmakokinetični podatki so bili zbrani pri 9 otrocih, starih od 10 do 12 let, in pri 12 mladostnikih, ki so dobivali 400 mg kvetiapina (zdravilo Seroquel) dvakrat na dan in so bili s tem zdravljenjem v stanju dinamičnega ravnovesja. Za odmerek normalizirana koncentracija matične spojine, kvetiapina, je bila v stanju dinamičnega ravnovesja pri otrocih in mladostnikih (starih od 10 do 17 let) na splošno podobna kot pri odraslih, toda $C_{\max}$ je bila pri otrocih v zgornjem delu razpona, ugotovljenega pri odraslih. AUC in $C_{\max}$ aktivnega presnovka norkvetiapina sta bili pri otrocih (starih od 10 do 12 let) višji kot pri odraslih (AUC približno 62 %, $C_{\max}$ približno 49 %), prav tako tudi pri mladostnikih (starih od 13 do 17 let) (AUC približno 28 %, $C_{\max}$ približno 14 %).

O zdravilu Seroquel SR pri otrocih in mladostnikih ni informacij.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vrsti študij genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo* niso ugotovili genotoksičnih učinkov. Pri laboratorijskih živalih so ob klinično pomembni ravni izpostavljenosti opazali naslednje odklone, ki pa v dolgoročnih kliničnih raziskavah doslej še niso bili potrjeni:

Pri podganah so opazili odlaganje pigmenta v ščitnici. Pri opicah vrste *Cynomolgus* so opazili hipertrofijo folikularnih celic ščitnice, znižanje koncentracije T₃ v plazmi, znižanje koncentracije hemoglobina ter zmanjšanje števila eritrocitov in levkocitov. Pri psih so zabeležili motnjave očesne leče in katarakte. (Za katarakte/zamotnitev očesne leče glejte poglavje 5.1).

V študiji embrio-fetalne toksičnosti pri kuncih se je povečala incidenca karpalne/tarzalne fleksure pri plodovih. Ta učinek se je pojavil v prisotnosti manifestnih učinkov pri samicah-materah, npr. zmanjšane pridobivanja telesne mase. Ti učinki so bili opazni pri izpostavljenosti samic-mater, ki je bila podobna ali rahlo večja od izpostavljenosti pri človeku ob največjem terapevtskem odmerku. Pomen te ugotovitve za človeka ni znan.

V študiji plodnosti pri podganah so opazali mejno zmanjšanje plodnosti samcev in psevdobrejost, dolgotrajna obdobja diestrusa, daljši prekoitalni interval in zmanjšan delež brejosti. Ti učinki so povezani z zvišano koncentracijo prolaktina in za človeka niso neposredno pomembni zaradi razlik v hormonskem nadzoru reprodukcije med vrstama.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro

mikrokristalna celuloza
natrijev citrat
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
hipromeloza 2208

Obloga

hipromeloza 2910
makrogol 400
titanov dioksid (E171)
rumen železov oksid (E172) (50-, 200- in 300-mg tablete)
rdeč železov oksid (E172) (50-mg tablete s podaljšanim sproščanjem)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC+PCTFE/aluminija.

<i>Jakost tablet</i>	<i>Vsebina škatle (pakiranja)</i>	<i>Pretisni omoti</i>
<i>50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg in 400 mg tablete</i>	<i>10 tablet</i>	<i>1 pretisni omot po 10 tablet</i>
	<i>30 tablet</i>	<i>3 pretisni omoti po 10 tablet</i>
	<i>50 tablet</i>	<i>10 pretisnih omotov po 5 tablet</i>
	<i>50 tablet</i>	<i>5 pretisnih omotov po 10 tablet</i>
	<i>60 tablet</i>	<i>6 pretisnih omotov po 10 tablet</i>
	<i>100 tablet</i>	<i>10 pretisnih omotov po 10 tablet</i>
	<i>100 tablet</i>	<i>100 pretisnih omotov po 1 tableto</i>

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM
9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ŠKATLA IN NALEPKA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Seroquel SR 50 mg
tablete s podaljšanim sproščanjem
kvetiapin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg kvetiapina (v obliki fumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 tablet s podaljšanim sproščanjem
30 tablet s podaljšanim sproščanjem
50 tablet s podaljšanim sproščanjem
60 tablet s podaljšanim sproščanjem
100 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tablet ne lomite, ne grizite in ne drobite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

[izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-pošta}>

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET
--

[izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

seroquel sr 50 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

FOLIJA PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Seroquel SR 50 mg
tablete s podaljšanim sproščanjem
kvetiapin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ŠKATLA IN NALEPKA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Seroquel SR 150 mg
tablete s podaljšanim sproščanjem
kvetiapin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 150 mg kvetiapina (v obliki fumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 tablet s podaljšanim sproščanjem
30 tablet s podaljšanim sproščanjem
50 tablet s podaljšanim sproščanjem
60 tablet s podaljšanim sproščanjem
100 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tablet ne lomite, ne grizite in ne drobite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

[izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-pošta}>

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET
--

[izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

seroquel sr 150 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

FOLIJA PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Seroquel SR 150 mg
tablete s podaljšanim sproščanjem
kvetiapin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ŠKATLA IN NALEPKA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Seroquel SR 200 mg
tablete s podaljšanim sproščanjem
kvetiapin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 200 mg kvetiapina (v obliki fumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 tablet s podaljšanim sproščanjem
30 tablet s podaljšanim sproščanjem
50 tablet s podaljšanim sproščanjem
60 tablet s podaljšanim sproščanjem
100 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tablet ne lomite, ne grizite in ne drobite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

[izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-pošta}>

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET
--

[izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

seroquel sr 200 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

FOLIJA PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Seroquel SR 200 mg
tablete s podaljšanim sproščanjem
kvetiapin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ŠKATLA IN NALEPKA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Seroquel SR 300 mg
tablete s podaljšanim sproščanjem
kvetiapin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 300 mg kvetiapina (v obliki fumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 tablet s podaljšanim sproščanjem
30 tablet s podaljšanim sproščanjem
50 tablet s podaljšanim sproščanjem
60 tablet s podaljšanim sproščanjem
100 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tablet ne lomite, ne grizite in ne drobite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

[izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-pošta}>

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET
--

[izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

seroquel sr 300 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

FOLIJA PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Seroquel SR 300 mg
tablete s podaljšanim sproščanjem
kvetiapin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ŠKATLA IN NALEPKA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Seroquel SR 400 mg
tablete s podaljšanim sproščanjem
kvetiapin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 400 mg kvetiapina (v obliki fumarata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 tablet s podaljšanim sproščanjem
30 tablet s podaljšanim sproščanjem
50 tablet s podaljšanim sproščanjem
60 tablet s podaljšanim sproščanjem
100 tablet s podaljšanim sproščanjem

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tablet ne lomite, ne grizite in ne drobite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

[izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-pošta}>

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET
--

[izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

seroquel sr 400 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

FOLIJA PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Seroquel SR 400 mg
tablete s podaljšanim sproščanjem
kvetiapin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Seroquel SR 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

kvetiapin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Seroquel SR in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Seroquel SR
3. Kako jemati zdravilo Seroquel SR
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Seroquel SR
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Seroquel SR in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Seroquel SR vsebuje učinkovino imenovano kvetiapin. Spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo antipsihotiki. Zdravilo Seroquel SR se lahko uporablja za zdravljenje več bolezni, npr.:

- bipolarne depresije in velike depresivne epizode pri veliki depresivni motnji: ko se lahko počutite žalostne ali depresivne, krive, brez energije, izgubite apetit ali ne morete spati.
- manije: ko se lahko počutite vznemirjene, pretirano vesele, polne zanosa, entuziazma, ste hiperaktivni ali zmožni slabe presoje, vključno z agresivnostjo ali razdražljivostjo.
- shizofrenije: ko lahko slišite ali zaznavate stvari, ki jih ni, verjamete v stvari, ki niso resnične ali se počutite nenavadno sumničave, zaskrbljene, zmedene, krive, napete ali depresivne.

Če je zdravilo Seroquel SR uporabljeno za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri veliki depresivni motnji, ga je treba jemati kot dodatek k nekemu drugemu zdravilu, namenjenemu zdravljenju te bolezni.

Zdravnik vam lahko še naprej predpiše zdravilo Seroquel SR, tudi če se počutite bolje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Seroquel SR

Ne jemljite zdravila Seroquel SR

- če ste alergični na (preobčutljivi za) kvetiapin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če jemljete katero od naštetih zdravil:
 - nekatera zdravila za zdravljenje HIV,
 - nekatera zdravila proti glivičnim okužbam (iz skupine azolov),
 - eritromicin, klaritromicin (zdravila proti okužbam),
 - nefazodon (zdravilo proti depresiji).

Ne jemljite zdravila Seroquel SR, če kaj od zgoraj naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Seroquel SR se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom če:

- imate ali ste imeli vi ali kdo v vaši družini težave s srcem, na primer motnje srčnega ritma, oslabelost srčne mišice ali vnetje srca ali če jemljete kakšna zdravila, ki lahko vplivajo na vaše bitje srca,
- imate nizek krvni tlak,
- ste imeli možgansko kap, zlasti če ste starejši,
- imate težave z jetri,
- ste kdaj doživeli napad krčev (konvulzije),
- imate sladkorno bolezen ali pa povečano tveganje za nastanek sladkorne bolezni. Če je tako, vam bo zdravnik med jemanjem zdravila Seroquel SR preverjal koncentracijo sladkorja v krvi,
- veste, da ste v preteklosti imeli nizko raven belih krvnih celic (kar so lahko ali pa tudi ne povzročila druga zdravila),
- ste starejša oseba z demenco (poslabšanim delovanjem možganov). Če ste, ne smete jemati zdravila Seroquel SR, kajti skupina zdravil, v katero spada Seroquel SR, lahko starejšim osebam z demenco poveča tveganje možganske kapi in v nekaterih primerih tveganje smrti.
- imate vi ali kdo v vaši družini zgodovino nastanka krvnih strdkov, saj so ta zdravila povezana z nastankom krvnih strdkov.

Zdravniku morate nemudoma povedati, če se vam po uporabi zdravila Seroquel SR pojavi kaj od naštetega:

- kombinacija zvišane telesne temperature, hude togosti mišic, znojenja ali poslabšanja zavesti (to je motnja, ki jo imenujemo “nevroleptični maligni sindrom”). Potrebno je lahko takojšnje zdravniško ukrepanje,
- nekontrolirani gibi, večinoma mišic obraza in jezika,
- omotica ali hud občutek zaspanosti. To lahko poveča tveganje naključnih poškodb (padcev) pri starejših bolnikih,
- napadi krčev (konvulzije),
- dolgotrajna ali boleča erekcija (priapizem).

Te znake lahko povzroči ta skupina zdravil.

Svojemu zdravniku morate čim prej povedati, če imate:

- zvišano telesno temperaturo, gripi podobne simptome, vneto žrelo ali kakšno drugo okužbo, kajti to je lahko posledica zelo majhnega števila belih krvnih celic; morda boste morali nehati jemati zdravilo Seroquel SR in/ali boste potrebovali zdravljenje.
- zaprtost in dolgotrajne bolečine v trebuhu, ali zaprtost, ki se ne odzove na zdravljenje; to namreč lahko povzroči resnejšo zaporo črevesa.

Misli na samomor in poslabšanje depresije

Če ste depresivni, se vam občasno lahko pojavijo misli na samopoškodovanje ali samomor. Po prvi uvedbi zdravljenja z antidepressivi lahko te misli postanejo še hujše, saj ta zdravila začnejo delovati šele čez nekaj časa, običajno čez dva tedna, nekatera pa tudi kasneje. Takšne misli lahko postanejo hujše, če nenadno prenehate z jemanjem vašega zdravila. Pojav takšnih misli se vam verjetneje pojavi, če ste mladi odrasli. Podatki iz kliničnih preskušanj kažejo, da pri mlajših odraslih (starih manj kot 25 let) z depresijo obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli in/ali samomorilnega vedenja.

Če kadarkoli začnete razmišljati o samopoškodovanju ali samomoru, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite pomoč v najbližji bolnišnici. Morda bi bilo koristno, če za težave z depresijo poveste sorodniku ali dobremu prijatelju, in ga prosite, da prebere to navodilo. Prosite ga lahko tudi, da naj vas opozori, če meni, da se je depresija poslabšala ali ga skrbijo spremembe v vašem vedenju.

Povečanje telesne mase

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Seroquel SR, so opazili povečanje telesne mase. Vi sami in vaš zdravnik morate redno kontrolirati vašo telesno maso.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Seroquel SR ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Seroquel SR

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Ne jemljite zdravila Seroquel SR, če jemljete katero od naštetih zdravil:

- nekatera zdravila za zdravljenje HIV,
- nekatera zdravila proti glivičnim okužbam (iz skupine azolov),
- eritromicin, klaritromicin (zdravila proti okužbam),
- nefazodon (zdravilo proti depresiji).

Povejte svojemu zdravniku, če jemljete:

- zdravila za epilepsijo (fenitoin ali karbamazepin),
- zdravila proti visokemu krvnemu tlaku,
- barbiturate (za zdravljenje nespečnosti),
- tioridazin ali litij (drugi antipsihotični zdravili),
- zdravila, ki vplivajo na vaše bitje srca, npr. zdravila, ki lahko povzročijo neravnovesje elektrolitov (nizko koncentracijo kalija ali magnezija); med takšnimi so diuretiki (tablete za odvajanje vode) in nekateri antibiotiki (zdravila za zdravljenje okužb),
- zdravila, ki povzročijo zaprtost.

Preden nehate jemati katerokoli zdravilo, se morate posvetovati z zdravnikom.

Zdravilo Seroquel SR skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

- Hrana lahko vpliva na zdravilo Seroquel SR, zato morate vzeti tableto s podaljšanim sproščanjem vsaj eno uro pred obrokom ali pred spanjem.
- Bodite pozorni na to, koliko alkohola popijete. Skupen učinek zdravila Seroquel SR in alkohola lahko povzroči zaspanost.
- Ne pijte grenivkega soka medtem, ko jemljete zdravilo Seroquel SR. Grenivkin sok lahko vpliva na delovanje zdravila.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Ne jemljite zdravila Seroquel SR med nosečnostjo, razen če se o tem niste pogovorili s svojim zdravnikom. Zdravila Seroquel SR ne jemljite v času dojenja.

Naslednji simptomi, ki lahko predstavljajo odtegnitev, se lahko pojavijo pri novorojenčkih mater, ki so uporabljale zdravilo Seroquel SR v zadnjem trimesečju (zadnje tri mesece nosečnosti): tresenje, togost mišic in/ali oslabeledost, zaspanost, nemir, težave z dihanjem, in težave pri hranjenju. Če vaš otrok razvije katerega koli od teh simptomov, se boste morda morali posvetovati s svojim zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Tablete s podaljšanim sproščanjem Seroquel SR lahko povzročijo zaspanost. Ne vozite in ne upravljajte strojev, dokler ne veste, kako te tablete s podaljšanim sproščanjem vplivajo na vas.

Zdravilo Seroquel SR vsebuje laktozo

Zdravilo Seroquel SR vsebuje laktozo, ki je vrsta sladkorja. Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Vpliv na urinske teste

Če vam bodo pregledali urin za določanje vsebnosti zdravil, lahko jemanje zdravila Seroquel povzroči lažno pozitivne rezultate za metadon ali zdravila za zdravljenje depresije imenovana triciklični antidepresivi. To se lahko pojavi pri uporabi določenih metod, čeprav vi ne jemljete metadona ali tricikličnih antidepresivov. Če se to zgodi, se morajo uporabiti bolj specifične preiskave.

3. Kako jemati zdravilo Seroquel SR

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravnik bo odločil, kolikšen začetni odmerek potrebujete. Vzdrževalni odmerek (dnevni odmerek) bo odvisen od vaše bolezni in potreb, a praviloma je odmerek med 150 mg in 800 mg.

- Tablete s podaljšanim sproščanjem boste jemali enkrat na dan.
- Tablet s podaljšanim sproščanjem ne lomite, ne žvečite in ne drobite.
- Tablete s podaljšanim sproščanjem zaužijte cele z vodo.
- Ne jemljite tablet s podaljšanim sproščanjem sočasno s hrano (vzemite jih vsaj eno uro pred obrokom ali pred spanjem. Vaš zdravnik vam bo povedal, kdaj morate vzeti zdravilo).
- Ne pijte grenivkinega soka, medtem ko jemljete zdravilo Seroquel SR. Grenivkin sok lahko vpliva na delovanje zdravila.
- Tudi če se počutite bolje, ne nehajte jemati tablet s podaljšanim sproščanjem razen, če vam tega ne naroči zdravnik.

Težave z jetri

Če imate težave z jetri, vam bo zdravnik morda spremenil odmerek.

Starejše osebe

Če ste starejša oseba, vam zdravnik lahko spremeni odmerek.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Zdravilo Seroquel SR se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih mlajših od 18 let.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Seroquel SR, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Seroquel SR, kot vam ga je predpisal vaš zdravnik, boste lahko zaspani, omotični ali se vam bo pojavilo nepravilno bitje srca. Takoj pojdite do svojega zdravnika ali v najbližjo bolnišnico. S seboj vzemite tablete zdravila Seroquel SR.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Seroquel SR

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite, čim se spomnite, razen, če je že skoraj čas za naslednjo tableto s podaljšanim sproščanjem, v tem primeru počakajte do takrat. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Seroquel SR

Če zdravilo Seroquel SR nehate jemati nenadoma, se lahko pojavijo nespečnost, slabost v želodcu, glavobol, driska, bruhanje, omotica ali razdražljivost.

Zdravnik vam bo morda svetoval, da pred opustitvijo zdravila odmerek zmanjšujete postopoma.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- omotica (lahko povzroči padce), glavobol, suha usta,

- občutek zaspanosti (ta lahko sčasoma mine, ko nadaljujete jemanje zdravila Seroquel) (lahko povzroči padce),
- odtegnitveni simptomi (simptomi, ki se pojavijo po prenehanju jemanja zdravila Seroquel), ki vključujejo težave s spanjem (nespečnost), siljenje na bruhanje, glavobol, drisko, bruhanje, omotico in razdražljivost. Priporočljiva je postopna opustitev v obdobju vsaj 1 do 2 tednov.
- povečanje telesne mase,
- nenormalni gibi mišic. Med takšnimi so težave z začenjanjem mišičnih gibov, tresenje, občutek nemira ali togost mišic, ki je ne spremljajo bolečine.
- spremembe koncentracije določenih maščob v krvi (trigliceridov in celokupnega holesterola).

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- hitro bitje srca,
- občutek razbijanja, hitrega bitja ali preskakovanja bitja srca (ali izpuščenih utripov srca),
- zaprtost, težave z želodcem (slaba prebava),
- občutek šibkosti,
- otekanje rok ali nog,
- nizek krvni tlak stoje. Posledici sta lahko omotica ali omedlevica (lahko povzroči padce).
- zvišan sladkor v krvi,
- zamegljen vid,
- nenavadne sanje in nočne more,
- občutek večje lakote,
- razdražljivost,
- motnje pri govoru, jeziku,
- razmišljanje o samomoru ali poslabšanje depresije,
- kratka sapa,
- bruhanje (predvsem pri starejših),
- zvišana telesna temperatura,
- spremembe koncentracije ščitničnih hormonov v krvi,
- zmanjšanje števila določenih vrst krvnih celic,
- zvišanje koncentracije jetrnih encimov v krvi,
- zvišanje koncentracije hormona, imenovanega prolaktin, v krvi. Zvišanje hormona prolaktina lahko v redkih primerih povzroči:
 - moškim in ženskam lahko otečejo prsi in začnejo nepričakovano izločati mleko,
 - izostanek menstruacij ali neredne menstruacije pri ženskah.

Občasni neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- napadi krčev ali konvulzije,
- alergijske reakcije, ki lahko vključujejo izbočene otekline (modrice), otekanje kože in predela okoli ust,
- neprijeten občutek v nogah (tako imenovan sindrom nemirnih nog),
- težave pri požiranju,
- nekontrolirani gibi, večinoma obraza ali jezika,
- spolne motnje,
- sladkorna bolezen,
- sprememba v električni aktivnosti srca, ki se vidi na EKG (podaljšanje intervala QT),
- nenormalno počasno bitje srca; pojavi se lahko na začetku zdravljenja in ga lahko spremljata nizek krvni tlak in omedlevica,
- težave pri odvajanju urina,
- omedlevica (lahko povzroči padce),
- zamašen nos,
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic,
- znižanje koncentracije natrija v krvi.

Redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- kombinacija zvišane telesne temperature (vročina), znojenja, togosti mišic, občutka hude zaspanosti ali omedlevice (to motnjo imenujemo "nevroleptični maligni sindrom"),
- porumenelost kože in očesnih beločnic (zlatenica),
- vnetje jeter (hepatitis),
- dolgotrajna in boleča erekcija (priapizem),
- lahko otečejo prsi in začnejo nepričakovano izločati mleko (galaktoreja),
- menstruacijske motnje,
- krvni strdki v žilah, zlasti v nogah (simptomi so oteklina, bolečina in rdečina na nogi), ki lahko potujejo skozi krvne žile v pljuča in povzročajo bolečine v prsih ter težave z dihanjem. Če opazite katerega od teh simptomov nemudoma poiščite zdravniško pomoč.
- hoja, govorjenje, uživanje hrane ali druge dejavnosti med spanjem,
- znižana telesna temperatura (hipotermija),
- vnetje trebušne slinavke,
- stanje, imenovano metabolni sindrom, pri katerem imate lahko kombinacijo 3 ali več sledečih simptomov: povečanje maščobnih oblog v predelu trebuha, znižanje koncentracije "dobrega" holesterola (HDL), zvišanje koncentracije vrste maščob v krvi imenovane trigliceridi, visok krvni tlak in zvišan sladkor v krvi,
- kombinacija zvišane telesne temperature, gripi podobnih simptomov, vnetega žrela ali kakšne druge okužbe z zelo majhnim številom belih krvnih celic (stanje imenovano agranulocitoza),
- zapora črevesa,
- zvišanje kreatin-fosfokinaze (snov v mišicah) v krvi.

Zelo redki neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov

- hud izpuščaj, mehurji ali rdeče lise po koži,
- huda alergijska reakcija (imenovana anafilaksija), ki lahko povzroči težave v dihanju ali šok,
- hitro otekanje kože, običajno okoli oči, ustnic in grla (angioedem),
- resne kožne reakcije z mehurjastimi izpuščaji na koži, ustih, očeh in genitalijah (Stevens Johnsonov sindrom),
- neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona,
- propad mišičnih vlaken in bolečine v mišicah (rabdomioliza),
- poslabšanje obstoječe sladkorne bolezni.

Neznana pogostnost: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

- kožni izpuščaj z nepravilnimi rdečimi pikami po koži (multiformni eritem),
- huda nenadna alergijska reakcija s simptomi, kot so zvišana telesna temperatura in mehurji na koži ter luščenje kože (toksična epidermalna nekroliza),
- odtegnitveni simptomi se lahko pojavijo novorojenčkom mater, ki so med nosečnostjo jemale zdravilo Seroquel SR.

Skupina zdravil, v katero spada zdravilo Seroquel SR, lahko povzroči motnje srčnega ritma, ki so lahko resne in v nekaterih hudih primerih tudi smrtne.

Nekateri neželeni učinki se lahko odkrijejo le s preiskavo krvi. Vključno s spremembami določenih maščob (trigliceridov ali celokupnega holesterola), sladkorja v krvi, spremembami v koncentraciji ščitničnih hormonov v krvi, zvišanjem jetrnih encimov, zmanjšanjem števila določenih vrst krvnih celic, zmanjšanjem števila rdečih krvnih celic, zvišanjem kreatin-fosfokinaze (snov v mišicah) v krvi, znižanjem koncentracije natrija v krvi in zvišanjem koncentracije hormona prolaktina v krvi. Zvišanje prolaktina lahko v redkih primerih povzroči:

- moškim in ženskam lahko otečejo prsi in začnejo nepričakovano izločati mleko,
- izostanek menstruacij ali neredne menstruacije pri ženskah.

Zdravnik vas bo zato morda občasno napotil na preiskavo krvi.

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Enaki neželeni učinki, ki se pojavijo pri odraslih, se lahko pojavijo tudi pri otrocih in mladostnikih.

Naslednji neželeni učinki so bili pri otrocih in mladostnikih pogostejši ali pri odraslih niso bili ugotovljeni:

Zelo pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- povečanje količine hormona prolaktina v krvi. V redkih primerih lahko to povzroči:
 - povečanje prsi in nepričakovano nastajanje mleka pri fantih in dekletih,
 - izostanek menstruacij ali neredne menstruacije pri dekletih,
- povečan apetit,
- bruhanje,
- nenormalni gibi mišic. Med takšnimi so težave z začenjanjem mišičnih gibov, tresenje, občutek nemira ali togost mišic, ki je ne spremljajo bolečine.
- zvišan krvni tlak.

Pogosti neželeni učinki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- občutek šibkosti, omedlevica (lahko povzroči padce),
- zamašen nos,
- občutek razdražljivosti.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Seroquel SR

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake: »Uporabno do«. Rok uporabnosti zdravila se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Seroquel SR

- Zdravilna učinkovina je kvetiapin. Tablete zdravila Seroquel SR vsebujejo 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg ali 400 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).

- Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, natrijev citrat, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, hipromeloza.

Obloga tablete: hipromeloza, makrogol, titanov dioksid (E171). 50-mg, 200-mg in 300-mg tablete vsebujejo tudi rumen železov oksid (E172) in 50- mg tablete vsebujejo rdeč železov oksid (E172).

Izgled zdravila Seroquel SR in vsebina pakiranja

Vse tablete s podaljšanim sproščanjem so kapsulaste oblike in označene z oznako »XR« in jakostjo. 50 mg tablete so marelične barve; 150 mg tablete so bele barve; 200 mg tablete so rumene barve, 300 mg tablete so bledorumene barve in 400 mg tablete so bele barve.

Velikosti pakiranj po 10, 30, 50, 60 in 100 tablet so registrirane za vse jakosti. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

[Izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-pošta}>

Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:

DRŽAVA	LASTNIŠKO IME
Avstrija	Seroquel XR
Belgija	Seroquel XR
Ciper	Seroquel XR
Češka republika	Seroquel Prolong
Danska	Seroquel Prolong
Estonija	Seroquel XR
Finska	Seroquel Prolong
Francija	Xeroquel LP
Nemčija	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
Grčija	Seroquel XR
Madžarska	Seroquel XR
Islandija	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
Portugalska	Seroquel SR
Romunija	Seroquel XR
Slovaška	Seroquel XR
Slovenija	Seroquel SR
Španija	Seroquel Prolong
Švedska	Seroquel Depot

Velika Britanija Seroquel XL

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.