

DODATEK I

SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE, IMETNIKOV DOVOLJENJ ZA PROMET V DRŽAVAH ČLANICAH

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
AT - Avstrija	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Avstrija	Seroquel XR 50 mg – Retardtabletten	50 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
AT - Avstrija	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Avstrija	Seroquel XR 150 mg – Retardtabletten	150 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
AT - Avstrija	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Avstrija	Seroquel XR 200 mg – Retardtabletten	200 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
AT - Avstrija	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Avstrija	Seroquel XR 300 mg – Retardtabletten	300 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
AT - Avstrija	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Wien Avstrija	Seroquel XR 400 mg – Retardtabletten	400 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
BE - Belgija	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgija	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
BE - Belgija	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgija	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
BE - Belgija	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgija	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
BE - Belgija	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgija	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
BE - Belgija	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgija	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
CY - Ciper	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Velika Britanija	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
CY - Ciper	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Velika Britanija	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
CY - Ciper	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Velika Britanija	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
CY - Ciper	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Velika Britanija	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
DE - Nemčija	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Nemčija	Seroquel Prolong 50 mg Retardtabletten	50 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
DE - Nemčija	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Nemčija	Seroquel Prolong 150 mg Retardtabletten	150 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
DE - Nemčija	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Nemčija	Seroquel Prolong 200 mg Retardtabletten	200 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
DE - Nemčija	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Nemčija	Seroquel Prolong 300 mg Retardtabletten	300 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
DE - Nemčija	AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183, 22880 Wedel, Nemčija	Seroquel Prolong 400 mg Retardtabletten	400 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
DK - Danska	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danska	Seroquel Prolong 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
DK - Danska	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danska	Seroquel Prolong 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
DK - Danska	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danska	Seroquel Prolong 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
DK - Danska	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund, Danska	Seroquel Prolong 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
DK - Danska	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danska	Seroquel Prolong 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
EL - Grčija	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Grčija	Seroquel XR 50 mg	50 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
EL - Grčija	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Grčija	Seroquel XR 150 mg	150 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
EL - Grčija	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Grčija	Seroquel XR 200 mg	200 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
EL - Grčija	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Grčija	Seroquel XR 300 mg	300 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
EL - Grčija	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton 151 25 Maroussi, Athens Grčija	Seroquel XR 400 mg	400 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
ES- Španija	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid, Španija	Seroquel Prolong 50 mg comprimidos de liberación prolongada	50 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
ES- Španija	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Španija	Seroquel Prolong 150 mg comprimidos de liberación prolongada	150 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
ES- Španija	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Španija	Seroquel Prolong 200 mg comprimidos de liberación prolongada	200 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
ES- Španija	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Španija	Seroquel Prolong 300 mg comprimidos de liberación prolongada	300 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
ES- Španija	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble 28033 Madrid Španija	Seroquel Prolong 400 mg comprimidos de liberación prolongada	400 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
FI - Finska	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo, Finska	Seroquel Prolong 50 mg depottabletti	50 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
FI - Finska	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finska	Seroquel Prolong 150 mg depottabletti	150 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
FI - Finska	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finska	Seroquel Prolong 200 mg depottabletti	200 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
FI - Finska	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finska	Seroquel Prolong 300 mg depottabletti	300 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
FI - Finska	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FI-02200 Espoo Finska	Seroquel Prolong 400 mg depottabletti	400 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
IS - Islandija	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danska	Seroquel Prolong	50 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
IS - Islandija	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danska	Seroquel Prolong	150 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
IS - Islandija	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danska	Seroquel Prolong	200 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
IS - Islandija	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund Danska	Seroquel Prolong	300 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
IS - Islandija	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund, Danska	Seroquel Prolong	400 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
IE - Irska	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU Velika Britanija	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
IE - Irska	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU Velika Britanija	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
IE - Irska	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU Velika Britanija	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
IE - Irska	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU Velika Britanija	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
IE - Irska	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU Velika Britanija	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
LU - Luksemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgija	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
LU - Luksemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgija	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
LU - Luksemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel, Belgija	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
LU - Luksemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgija	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
LU - Luksemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussel Belgija	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velika Britanija	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velika Britanija	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velika Britanija	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velika Britanija	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
MT - Malta	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA Velika Britanija	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
NL - Nizozemska	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer Nizozemska	Seroquel XR 50 mg prolonged-release tablets	50 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
NL - Nizozemska	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer Nizozemska	Seroquel XR 150 mg prolonged-release tablets	150 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
NL - Nizozemska	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer Nizozemska	Seroquel XR 200 mg prolonged-release tablets	200 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
NL - Nizozemska	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer Nizozemska	Seroquel XR 300 mg prolonged-release tablets	300 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
NL - Nizozemska	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer Nizozemska	Seroquel XR 400 mg prolonged-release tablets	400 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
NO- Norveška	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norveška	Seroquel Depot 50 mg depottabletter	50 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
NO-Norveška	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norveška	Seroquel Depot 150 mg depottabletter	150 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
NO-Norveška	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norveška	Seroquel Depot 200 mg depottabletter	200 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
NO-Norveška	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norveška	Seroquel Depot 300 mg depottabletter	300 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
NO-Norveška	AstraZeneca AS, Hoffsveien 70B, (PO Box 200), 0319 Oslo, Norveška	Seroquel Depot 400 mg depottabletter	400 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
PL - Poljska	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, Velika Britanija	Seroquel XR	50 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
PL - Poljska	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London, W1K 1LN, Velika Britanija	Seroquel XR	150 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
PL - Poljska	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, Velika Britanija	Seroquel XR	200 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
PL - Poljska	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, Velika Britanija	Seroquel XR	300 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
PL - Poljska	AstraZeneca UK Limited, 15 Stanhope Gate, London W1K 1LN, Velika Britanija	Seroquel XR	400 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
PT - Portugalska	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugalska	Seroquel SR	50 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
PT - Portugalska	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugalska	Seroquel SR	150 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
PT - Portugalska	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugalska	Seroquel SR	200 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
PT - Portugalska	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena	Seroquel SR	300 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba

<u>Država članica EU/EGP</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe</u>
	Portugalska				
PT - Portugalska	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugalska	Seroquel SR	400 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
SE - Švedska	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Švedska	Seroquel Depot 50 mg depottabletter	50 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
SE - Švedska	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Švedska	Seroquel Depot 150 mg depottabletter	150 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
SE - Švedska	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Švedska	Seroquel Depot 200 mg depottabletter	200 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
SE - Švedska	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje Švedska	Seroquel Depot 300 mg depottabletter	300 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
SE - Švedska	AstraZeneca AB AstraZeneca Sverige SE-151 85 Södertälje, Švedska	Seroquel Depot 400 mg depottabletter	400 mg	Tablete s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA IN NAVODILA ZA UPORABO, KI JIH JE PREDSTAVILA
EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA SEROQUEL XR IN Z NJIM POVEZANIH IMEN (glejte Dodatek I)

Kvetiapin je atipični antipsihotik, ki skupaj s svojim aktivnim metabolitom norkvetiapinom deluje na številne nevrottransmitorne receptorje. Kot pri drugih antipsihotikih tudi pri kvetiapinu ni natančno znan mehanizem delovanja, vendar lahko kombinacija antagonizma receptorjev z višjo selektivnostjo za serotonin 5HT₂ v zvezi z dopaminskimi receptorji D₂ prispeva k njegovemu psihotropnemu delovanju in lastnostim stabilizacije razpoloženja.

Zdravilo Seroquel (kvetiapinijev fumarat), tablete s podaljšanim sproščanjem (XR) jakosti 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg in 400 mg, je v Evropski uniji odobren s postopki z medsebojnim priznavanjem in decentraliziranimi postopki za naslednje indikacije:

- zdravljenje shizofrenije, vključno s preprečevanjem ponovnega pojava bolezni pri stabilnih shizofreničnih bolnikih, ki se jih vzdržuje z zdravilom Seroquel XR;
- zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji;
- zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bipolarni motnji;
- preprečevanje ponovitve pri bolnikih z bipolarno motnjo, bolnikih, katerih manična ali depresivna epizoda se je odzvala na zdravljenje s kvetiapinom.

Vlogo za spremembo tipa II dovoljenja za promet z zdravilom Seroquel XR (NL/H/156/08-011/II/058), ki jo je vložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (MAH) Astra Zeneca AB po postopku z medsebojnim priznavanjem, da bi se vključilo zdravljenje ponavljajočih epizod pri bolnikih z velikimi depresivnimi motnjami (MDD), izključilo uporabo kot začetno zdravljenje in dodalo uporabo, kadar bolnikov ni možno ustrezno zdraviti z alternativnimi antidepresivi, so 15. maja 2009 zavrnila vse udeležene države članice.

Dne 22. maja 2009 je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom sprožil postopek napotitve v skladu s členom 6(13) Uredbe Komisije (ES) št. 1084/2003 in zahteval, da Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) prouči, ali je primerno uporabljati zdravilo Seroquel XR v odmerku 50–300 mg/dan pri bolnikih z velikimi depresivnimi motnjami, brez uporabe kot začetno zdravljenje in z vključitvijo uporabe, kadar bolnikov ni možno ustrezno zdraviti z alternativnimi antidepresivi.

CHMP je ponovno proučil podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v spremembi tipa II po postopku z medsebojnim priznavanjem, in dodatne informacije, ki jih je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil v pisnih ali ustnih obrazložitvah med tem postopkom napotitve.

Učinkovitost

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil šest študij monoterapije in dve študiji dopolnilnega zdravljenja.

V petih študijah monoterapije, nadzorovanih s placebom (vključno s študijo s starejšimi osebami), so bili prikazani učinki kvetiapina v neomejeni populaciji z velikimi depresivnimi motnjami. Dve študiji pomožne (dodatne) terapije pri bolnikih z neustreznim odzivom na vsaj en začetni antidepresiv sta pokazali statistično in klinično pomembne učinke kvetiapina v primerjavi s placebom. V študiji preprečevanja ponovnega pojava bolezni (monoterapiji), tudi v omejeni populaciji z velikimi depresivnimi motnjami, toda po 14 do 26 tednih odprtega zdravljenja, so bili odzivni pacienti naključno razdeljeni v skupini, ki sta do 52 tednov prejemale kvetiapin ali placebo, pri tem pa so kazali pomembne in klinično relevantne rezultate v korist aktivnega zdravljenja.

CHMP je na podlagi razpoložljivih podatkov in po posvetovanju z Znanstveno svetovalno skupino za klinično nevroznanost (SAG-CNS) menil, da učinkovitost terapevtske indikacije, ki jo je navedel imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, tj. monoterapija pri bolnikih s ponavljajočimi se velikimi depresivnimi epizodami, ki jih ni možno ustrezno obvladati z alternativnimi antidepresivi, v izvedenih

študijah ni bila nedvoumno proučena. Ciljne populacije se ni proučilo v študijah monoterapije, nadzorovanih s placebom, potencialno boljši varnostni profil alternativnih antidepresivov pa je preprečil pozitivno ravnotežje med učinkovitostjo in varnostjo v navedeni indikaciji.

Vendar pa je bilo ugotovljeno, da podporni posredni dokazi kažejo, da je možno pričakovati učinek po trenutnem ali predhodnem neuspehu (nezadosten odziv ali neprenašanje) z enim ali dvema antidepresivoma. Zato je bila proučena morebitna korist zdravlila, namenjenega dodatnemu zdravljenju.

Kratkoročna učinkovitost, dokazana v dveh študijah dopolnilnega zdravljenja pri bolnikih z neustreznim odzivom na začetno antidepresivno zdravljenje z monoterapijo, je bila ob že znanem varnostnem profilu kvetiapina pozitivna. Kljub temu, da je bilo ugotovljeno pomanjkanje podatkov o dolgoročni učinkovitosti dodatnega zdravljenja, se je CHMP strinjal z ekstrapolacijo iz študije preprečevanja ponovnega pojava bolezni z monoterapijo.

CHMP je zaključil, da obstaja morebitna korist uporabe kvetiapina kot dodatnega zdravljenja velikih depresivnih epizod pri bolnikih z MDD, ki imajo suboptimalen odziv na monoterapijo z antidepresivi.

Varnost

Dokazano je bilo, da je varnostni profil v populaciji z MDD skladen z že znanim varnostnim profilom kvetiapina pri drugih indikacijah.

Kratkoročne študije monoterapije so pokazale, da je bilo pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapihom, več neželenih učinkov in večja stopnja osipa zaradi neželenih učinkov v primerjavi z aktivnima kontrolnima substancama – selektivnima zaviralcema ponovnega privzema serotonina – duloksetinom in escitalopramom. Najpogostejše opaženi neželeni učinki kvetiapina so bili suha usta, umirjenost in zaspanost, slabost in glavobol pa je bilo pogostejše opaziti pri zdravih kontrolnih substancah.

Splošni varnostni profil pri starejših bolnikih je bil podoben varnostnemu profilu pri mlajših odraslih bolnikih; vendar so bili pogostejše opaženi zaspanost, vrtoglavica in ekstrapiramidni simptomi (EPS).

Za velike depresivne motnje ni aktivno nadzorovanih dolgoročnih varnostnih podatkov, s placebom nadzorovani naključni podatki o prenehanju jemanja zdravlila pa imajo omejeno vrednost zaradi postopnega zmanjšanja števila bolnikov. Kljub temu je CHMP ugotovil, da je vzorec neželenih učinkov v naključni fazi te študije podoben vzorcu v kratkoročnih študijah.

CHMP je zaključil, da je bil varnostni profil dodatnega zdravljenja v kratkoročnih študijah podoben varnosti, izkazani pri monoterapiji. Vendar se je odbor strinjal, da je potrebna dolgoročna varnost dodatnega zdravljenja, če se proučuje potencialno veliko število možnih kombinacij, poleg tega pa je treba opredeliti morebitne dolgoročne varnostne pomisleke (tj. metabolne spremembe in neželene učinke, povezane z EPS). CHMP se je strinjal, da je možno potencialne dolgoročne varnostne pomisleke obvladati s posodobljenimi opozorili v informacijah o zdravilu in z zbiranjem podatkov v tekočih in novih študijah o varnosti po odobritvi (PASS), ki bodo vključeni v posodobljen načrt za obvladovanje tveganja.

Na podlagi zgoraj navedenega se meni, da je razmerje med tveganjem in koristmi pozitivno za zdravilo Seroquel XR kot dodatno zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bolnikih z veliko depresivno motnjo, ki so imeli suboptimalen odziv na začetno antidepresivno monoterapijo v skladu s pogoji dovoljenja za promet z zdravilom.

PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA IN NAVODIL ZA UPORABO

Glede na to, da

- je odbor proučil napotitev v skladu s členom 6(13) Uredbe Komisije (ES) št. 1084/2003 za zdravilo Seroquel XR in z njim povezana imena, ki jo je sprožil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (glej Dodatek I);
- je CHMP proučil, ali je primerno uporabiti zdravilo Seroquel XR v odmerku 50–300 mg/dan pri populaciji bolnikov z velikimi depresivnimi motnjami, brez uporabe kot začetno zdravljenje in vključno z uporabo, kadar bolnikov ni možno ustrezno zdraviti z alternativnim antidepresivnim zdravljenjem;
- je odbor proučil vse razpoložljive podatke, predložene v zvezi z varnostjo in učinkovitostjo kvetiapina;
- je CHMP ugotovil, da so bili za dodatno zdravljenje dokazani pomembni učinki pri bolnikih, ki se ne odzivajo na vsaj eno antidepresivno zdravljenje. Čeprav manjkajo podatki o dolgoročni učinkovitosti, je odbor zaključil, da je sprejemljivo pridobiti vzdrževalne podatke iz študij monoterapije;
- je CHMP zaključil, da je možno, čeprav podatki o dolgoročni učinkovitosti manjkajo, potencialne varnostne pomisleke (predvsem metabolne spremembe, neželene učinke, povezane z EPS), vključno z morebitnimi kombinacijami kvetiapina kot dodatnega zdravljenja, ustrezno obvladati z zbiranjem podatkov v tekočih in novih študijah o varnosti po odobritvi, ki bodo vključeni v posodobljen načrt za obvladovanje tveganja;
- je CHMP po proučitvi varnostnega profila za zdravilo Seroquel zaključil, da je razmerje med tveganjem in koristmi pozitivno za zdravilo Seroquel XR kot dodatno zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bolnikih z veliko depresivno motnjo, ki so imeli suboptimalen odziv na začetno antidepresivno monoterapijo;
- je CHMP zaključil, da morajo informacije o zdravilu za kvetiapin odražati trenutno odsotnost dolgoročnih podatkov za kvetiapin kot dodatnega zdravljenja velikih depresivnih epizod pri bolnikih z veliko depresivno motnjo, ki so imeli suboptimalen odziv na začetno antidepresivno monoterapijo, in je zato priporočil dopolnilo zadevnih delov povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo.

CHMP je priporočil odobritev spremembe dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom, za katerega sta povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo določena v Dodatku III za zdravilo Seroquel XR in z njim povezana imena (glej Dodatek I) ter v skladu s pogoji, določenimi v Dodatku IV.

DODATEK III
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: 1 tableta vsebuje 119 mg laktoze.

Zdravilo Seroquel SR 150 mg vsebuje 150 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).
Pomožna snov: 1 tableta vsebuje 71 mg laktoze.

Zdravilo Seroquel SR 200 mg vsebuje 200 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).
Pomožna snov: 1 tableta vsebuje 50 mg laktoze.

Zdravilo Seroquel SR 300 mg vsebuje 300 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).
Pomožna snov: 1 tableta vsebuje 47 mg laktoze.

Zdravilo Seroquel SR 400 mg vsebuje 400 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).
Pomožna snov: 1 tableta vsebuje 15 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta s podaljšanim sproščanjem.

Tablete Seroquel SR 50 mg so marelične barve in z oznako 'XR 50' na eni strani.

Tablete Seroquel SR 150 mg so bele barve in z oznako 'XR 150' na eni strani.

Tablete Seroquel SR 200 mg so rumene barve in z oznako 'XR 200' na eni strani.

Tablete Seroquel SR 300 mg so bledorumene barve in z oznako 'XR 300' na eni strani.

Tablete Seroquel SR 400 mg so bele barve in z oznako 'XR 400' na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Seroquel SR je indicirano za:

- zdravljenje shizofrenije, vključno s
 - preprečevanjem relapsa pri shizofrenih bolnikih v stabilni remisiji, ki so na vzdrževalnem zdravljenju z zdravilom Seroquel SR
- zdravljenje bipolarni motnje:
 - za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji
 - za zdravljenje depresivnih epizod bipolarni motnje
 - za preprečevanje ponavljanja epizod pri bipolarni motnji, pri bolnikih, katerih manične ali depresivne epizode so bile odzivne na zdravljenje s kvetiapiinom

- 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 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 uporabiti 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 depresivnih epizod pri bolnikih z bipolarno motnjo

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 bipolarne 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 bipolarne motnje

Pri bolnikih, ki so se odzvali na akutno zdravljenje bipolarne 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 uporabiti 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 s tablet 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:

Tako kot druga antipsihotična in antidepresivna zdravila se 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, 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, začenši 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.

Otroci in mladostniki:

Zdravila 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 zdravila Seroquel so predstavljene v poglavjih 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2.

Okvara ledvic:

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

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 za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov v zdravilu.

Sočasna uporaba zaviralcev citokroma P450 3A4, npr. zaviralcev proteaz HIV, azolskih antimikotikov, eritromicina, klaritromicina in nefazodona je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ker je zdravilo Seroquel SR indicirano za zdravljenje shizofrenije, bipolarnе motnje in kot dodatno zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bolnikih z veliko depresivno motnjo, je treba njegove varnostne značilnosti upoštevati 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).

Otroci in mladostniki (stari od 10 do 17 let:)

Zdravila 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. Klinična preskušanja zdravila Seroquel 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 in ekstrapiramidni simptomi), 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 z zdravilom Seroquel traja več kot 26 tednov. Dolgoročne posledice za kognitivni in vedenjski razvoj niso znane.

V kliničnih, s placebom kontroliranih preskušanjih zdravljenja shizofrenije in bipolarnе motnje z zdravilom Seroquel 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 je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja, vse dokler ne pride do popolnega 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 kvetiapihom.

Druga psihiatrična stanja za katere se predpisuje zdravilo Seroquel SR 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 z depresijo 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 kvetiapihom in 1,3 % (1/75) s placebom.

Ekstrapiramidni simptomi:

V kliničnih, s placebom kontroliranih preskušanjih je bil kvetiapin med zdravljenjem depresivnih epizod 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.

Zapoznela diskinezija:

Če se pojavijo znaki in simptomi zapoznele diskinezije, je potrebno premisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi uporabe zdravila Seroquel SR. 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 z bipolarno depresijo in bolniki z velikimi depresivnimi epizodami pri veliki depresivni motnji, 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.

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.

Srce in ožilje:

Zdravilo Seroquel SR je treba uporabljati previdno pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi, možgansko-žilnimi boleznimi in drugimi stanji, ki povzročajo nagnjenost k hipotenziji. Kvetiapin lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo, še posebej med začetnim titriranjem odmerka; če se to zgodi, pride v poštev zmanjšanje odmerka ali postopnejše titriranje. Počasnejše titriranje odmerkov pride v poštev tudi pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi.

Konvulzije:

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

Maligni nevroleptični sindrom:

Maligni nevroleptični sindrom je bil povezan z uporabo antipsihotičnih zdravil, vključno s kvetiapiinom (glejte poglavje 4.8). Med kliničnimi znaki so hipertermija, spremenjeno duševno stanje, mišična rigidnost, avtonomna nestabilnost in zvišanje kreatin-fosfokinaze. Če se pojavi, je treba zdravljenje z zdravilom Seroquel SR prekiniti in poskrbeti za ustrezno terapijo.

Huda nevtropenija:

Občasno so v kliničnih preskušanjih kvetiapina opazili hudo nevtropenijo (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. Med obdobjem pomarketingne uporabe sta levkopenija in/ali nevtropenija po prenehanju zdravljenja s kvetiapiinom izginili. Med možnimi dejavniki tveganja za nevtropenijo sta že prisotno manjše število levkocitov in anamneza nevtropenije, izzvane z zdravili. Pri bolnikih s številom nevtrofilcev $< 1,0 \times 10^9/l$ morate uporabo kvetiapina prekiniti. Bolnike morate spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jim kontrolirati število nevtrofilcev (dokler ne preseže $1,5 \times 10^9/l$) (glejte poglavje 5.1).

Medsebojno delovanje:

Glejte tudi poglavje 4.5.

Sočasna uporaba kvetiapina z močnim induktorjem jetrnih encimov kot sta karbamazepin ali fenitoin, bistveno zmanjša koncentracijo kvetiapina v plazmi, kar bi lahko neugodno vplivalo na terapijo s kvetiapiinom. Pri bolnikih, ki dobivajo induktor jetrnih encimov, naj bi zdravljenje z zdravilom Seroquel SR uvedli le, če koristi terapije z zdravilom Seroquel SR po zdravnikovi presoji odtehtajo tveganja zaradi opustitve induktorja jetrnih encimov. Vsako spreminjanje induktorja mora biti postopno. Če je potrebno, ga je treba nadomestiti z neinduktorjem (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 (poglavji 4.8 in 5.1).

Hiperglikemija:

Redko so poročali so 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 ustrezno zdravljen.

Metabolično tveganje:

Glede na opažene spremembe v telesni masi, nivoju glukoze v krvi (glejte poglavje hiperglikemija) in lipidih, ki so jih opažali v kliničnih raziskavah, lahko pride do poslabšanja profila metaboličnega tveganja pri posameznih bolnikih, kar je potrebno ustrezno klinično obravnavati (glejte poglavje 4.8).

Podaljšanje intervala QT:

Kvetiapin v kliničnih preskušanjih in med uporabo v skladu s povzetkom glavnih značilnosti ni bil povezan z dolgotrajnim podaljšanjem absolutnih intervalov QT. V obdobju po trženju 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 QTc 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).

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:

Zdravilo Seroquel SR ni odobreno za zdravljenje psihoze, povezane 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 zdravilo Seroquel SR 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 Neželeni učinki). Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z večjim tveganjem za aspiracijsko pljučnico.

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 z zdravilom Seroquel SR, izvedejo pa naj se ustrezni preventivni ukrepi.

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 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

Ker kvetiapin deluje v prvi vrsti na osrednje živčevje, je treba zdravilo Seroquel SR previdno uporabljati v kombinaciji z drugimi centralno delujočimi zdravili in alkoholom.

Encim 3A4 citokroma P450 (CYP) je v prvi vrsti odgovoren za presnovo kvetiapina s citokromom P450. V študiji medsebojnega delovanja pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba kvetiapina (v odmerku 25 mg) z zaviralcem CYP3A4 ketokonazolom povzročila od 5- do 8-kratno povečanje AUC kvetiapina. Glede na to je sočasna uporaba kvetiapina z zaviralci CYP3A4 kontraindicirana. Prav tako ni priporočljivo jemati grenivkega soka, ko jemljete kvetiapin.

V preskušanju z več odmerki, narejenega pri bolnikih za oceno farmakokinetike kvetiapina, uporabljenega pred in med zdravljenjem s karbamazepinom (znanim induktorjem jetrnih encimov), je sočasna uporaba karbamazepina pomembno povečala očistek kvetiapina. To povečanje očistka je zmanjšalo sistemsko izpostavljenost kvetiapinu (merjeno z AUC) na povprečno 13 % izpostavljenosti med uporabo samega kvetiapina, pri nekaterih bolnikih pa je bil zabeležen večji učinek. Zaradi tega medsebojnega delovanja se lahko koncentracija v plazmi zniža, to pa lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja z zdravilom Seroquel SR. Sočasna uporaba kvetiapina in fenitoina (drugega induktorja mikrosomskih encimov) je močno povečala očistek kvetiapina za približno 450 %. Pri bolnikih, ki dobivajo induktor jetrnih encimov, naj bi zdravljenje z zdravilom Seroquel SR uvedli le, če koristi terapije z zdravilom Seroquel SR po zdravnikovi presoji odtehtajo tveganja zaradi opustitve induktorja jetrnih encimov. Vsako spreminjanje induktorja mora biti postopno. Če je potrebno, ga je treba nadomestiti z neinduktorjem (npr. natrijevim valproatom) (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba antidepresivov imipramina (znan zaviralec CYP 2D6) ali fluoksetina (znan zaviralec CYP 3A4 in CYP 2D6) ni bistveno spremenila farmakokinetike kvetiapina.

Sočasna uporaba antipsihotikov risperidona ali haloperidola ni bistveno spremenila farmakokinetike kvetiapina. Sočasna uporaba kvetiapina in tioridazina je povečala očistek kvetiapina za približno 70 %.

Farmakokinetika kvetiapina se po sočasni uporabi s cimetidinom ni spremenila.

Farmakokinetika litija se med sočasno uporabo s kvetiapinom ni spremenila.

Farmakokinetika natrijevega valproata in kvetiapina se med njuno sočasno uporabo ni klinično pomembno spremenila.

Formalnih študij medsebojnega delovanja s pogosto uporabljanimi srčno-žilnimi zdravili ni bilo. Potrebna je previdnost, če se kvetiapin uporablja sočasno z zdravili, za katere je znano, da povzročijo elektrolitsko neravnovesje ali podaljšajo QTc interval.

4.6 Nosečnost in dojenje

Varnost in učinkovitost kvetiapina med nosečnostjo pri človeku nista ugotovljeni. Testi na živalih doslej niso odkrili škodljivih učinkov, niso pa bili raziskani možni učinki na oko ploda. Zato naj bi zdravilo Seroquel SR med nosečnostjo uporabili le, če koristi upravičujejo možna tveganja. Ko so sledili nosečnostim, med katerimi so ženske uporabljale kvetiapin, so opazili odtegnitvene simptome pri novorojenčkih.

Ni znano, v kolikšni meri se kvetiapin izloča v materino mleko pri človeku. Ženskam, ki dojijo, je zato treba svetovati, naj med uporabo zdravila Seroquel SR ne dojijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ker kvetiapin deluje v prvi vrsti na osrednje živčevje, lahko ovira dejavnosti, ki zahtevajo pozornost. Zato je treba bolnikom svetovati, naj ne vozijo in ne upravljajo s stroji, dokler ni znana njihova individualna dovzetnost za to.

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje opisani neželeni učinki, med uporabo kvetiapina, so zaspanost, omotica, suha usta, blaga astenija, zaprtje, tahikardija, ortostatska hipotenzija in dispepsija.

Tako kot druga antipsihotična zdravila je bil tudi kvetiapin povezan s povečanjem telesne mase, sinkopo, malignim nevroleptičnim sindromom, levkopenijo, nevtropenijo in perifernimi edemi.

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

Pogostnosti neželenih dogodkov so razvrščene takole: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

<i>Pogosti:</i>	levkopenija ¹
<i>Občasni:</i>	eozinofilija, trombocitopenija
<i>Ni znano:</i>	nevtropenija ¹

Bolezni imunskega sistema

<i>Občasni:</i>	preobčutljivost
<i>Zelo redki:</i>	anafilaktična reakcija ⁶

Bolezni endokrinega sistema

<i>Pogosti:</i>	hiperprolaktinemija ¹⁶
-----------------	-----------------------------------

Presnovne in prehranske motnje

<i>Pogosti:</i>	večji apetit
<i>Zelo redki:</i>	sladkorna bolezen ^{1,5, 6, 7}

Psihiatrične motnje

<i>Pogosti:</i>	nenavadne sanje in nočne more samomorilno razmišljanje in samomorilno vedenje ²⁰
-----------------	--

Bolezni živčevja

<i>Zelo pogosti:</i>	omotica ^{4,17} , zaspanost ^{2,17} , glavobol
<i>Pogosti:</i>	sinkopa ^{4,17} , ekstrapiramidni simptomi ^{1, 21} , dizartrija
<i>Občasni:</i>	konvulzije ¹ , sindrom nemirnih nog, zapoznela diskinezija ^{1, 6}

Srčne bolezni

<i>Pogosti:</i>	tahikardija ⁴
-----------------	--------------------------

Očesne bolezni

<i>Pogosti:</i>	zamegljen vid
-----------------	---------------

Žilne bolezni

<i>Pogosti:</i>	ortostatska hipotenzija ^{4,17}
<i>Redki:</i>	venska trombembolija ¹

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

<i>Pogosti:</i>	rinitis
-----------------	---------

Bolezni prebavil

<i>Zelo pogosti:</i>	suha usta
<i>Pogosti:</i>	zaprtje, dispepsija
<i>Občasni:</i>	disfagija ⁸

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

<i>Redki:</i>	zlatenica ⁶
---------------	------------------------

Bolezni kože in podkožja

<i>Zelo redki:</i>	angioedem ⁶ , Stevens-Johnsonov sindrom ⁶
--------------------	---

Motnje reprodukcije in dojk

Redki: priapizem, galaktoreja

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: odtegnitveni sindrom^{1,10}

Pogosti: blaga astenija, periferni edemi, razdražljivost

Redki: maligni nevroleptični sindrom¹

Preiskave

Zelo pogosti: zvišanje koncentracije serumskih trigliceridov¹¹

zvišanje koncentracij celokupnega holesterola (predvsem holesterola LDL)¹²,
znižanje holesterola HDL¹⁸, povečanje telesne mase⁹

Pogosti: zvišanje serumskih transaminaz (ALT, AST)³, zmanjšanje števila nevtrofilcev,
zvišanje glukoze v krvi do hiperglikemične ravni⁷

Občasni: zvišanje ravni gama-GT³, zmanjšanje števila trombocitov¹⁴, podaljšanje
intervala QT^{1,13,19}

Redki: zvišane vrednosti kreatin-fosfokinaze¹⁵

-
- (1) Glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi.
 - (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 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 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).
 - (5) V zelo redkih primerih je bilo opisano poslabšanje obstoječe sladkorne bolezni.
 - (6) Izračuni pogostnosti teh neželenih učinkov zajemajo le podatke po trženju zdravila Seroquel s takojšnjim sproščanjem.
 - (7) 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.
 - (8) Pogostejše pojavljanje disfagije med uporabo kvetiapina v primerjavi s placebom so zabeležili samo v kliničnih preskušanjih pri bipolarni depresiji.
 - (9) Na podlagi >7 % povečanja telesne mase v primerjavi z izhodiščem. Pojavi se pretežno v prvih tednih zdravljenja.
 - (10) V akutnem, s placebom kontroliranim preskušanju (monoterapija), kateri je ocenjeval umaknitvene sindrome, so opazili naslednje odtegnitvene simptome: nespečnost, slabost, glavobol, diarejo, bruhanje, omotico in razdražljivost. Incidenca simptomov se je sigifikantno zmanjšala po enem tednu po odtegnitvi.
 - (11) 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.
 - (12) 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).
 - (13) Glejte besedilo spodaj.
 - (14) Število trombocitov ob enkratni priložnosti $< 100 \times 10^9/L$.
 - (15) Na podlagi poročil o neželenih učinkih v kliničnih raziskavah. Zvišanje krvnih vrednosti kreatin - fosfokinaze, ki ni povezana z malignim nevroleptičnim sindromom.
 - (16) Koncentracija prolaktina (bolniki v starosti ≥ 18 let): > 20 $\mu g/l$ moški, > 30 $\mu g/l$ ženske ob kateremkoli času.
 - (17) Lahko povzroči padce.
 - (18) Holesterol HDL: < 40 mg/dl (1.025 mmol/l) moški; < 50 mg/dl (1.282 mmol/l) ženske kadarkoli

- (19) Pojav bolnikov, ki imajo spremembo QT 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 QT, podobna med placebom in kvetiapiinom
- (20) Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja z zdravilom Seroquel SR so bili opaženi primeri razmišljanja o samomoru in samomorilno vedenje (glejte poglavji 4.4 in 5.1).
- (21) Glejte poglavje 5.1

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.

Zdravljenje s kvetiapiinom je bilo povezano z majhnim, z odmerkom povezanim, znižanjem koncentracije ščitničnih hormonov, zlasti celotnega T_4 in prostega T_4 . Znižanje celotnega in prostega T_4 je bilo največje v prvih dveh do štirih tednih zdravljenja z zdravilom Seroquel; med dolgotrajnim zdravljenjem ni prišlo do dodatnega znižanja. V skoraj vseh primerih je učinek na celotni in prosti T_4 po prenehanju zdravljenja z zdravilom Seroquel izginil, ne glede na trajanje zdravljenja. Manjša znižanja celotnega T_3 in reverznega T_3 so opažali le pri večjih odmerkih.

Koncentracija TBG se ni spremenila in recipročnega zvišanja TSH praviloma niso opažali; ni znakov, da kvetiapiin povzroča klinično pomemben hipotiroidizem.

Otroci in mladostniki (stari od 10 do 17 let)

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.

Pogostnosti neželenih dogodkov so razvrščene takole: zelo pogosti ($> 1/10$), pogosti ($> 1/100$, $< 1/10$), občasni ($> 1/1000$, $< 1/100$), redki ($> 1/10.000$, $< 1/1000$) in zelo redki ($< 1/10.000$).

Presnovne in prehranske motnje

Zelo pogosti: večji apetit

Preiskave

Zelo pogosti: zvišanje prolaktina¹, zvišanje krvnega tlaka²

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: ekstrapiramidni simptomi³

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: razdražljivost⁴

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. Manj kot 1 % bolnikov se je koncentracija prolaktina zvišala na $> 100 \mu\text{g/l}$.
2. Na podlagi zgornjih sprememb klinično pomembni 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. Glejte poglavje 5.1.
4. Opomba: Pogostnost se ujema z ugotovljeno pri odraslih, toda razdražljivost ima lahko pri otrocih in mladostnikih drugačne klinične posledice kot pri odraslih

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih in v izkušnjah po trženju zdravila, kjer je bil vzet akuten prevelik odmerek 13,6 grama oziroma do 6 gramov, samega zdravila Seroquel, so poročali o smrtnih primerih. Vendar pa so poročali tudi o preživetju bolnikov po akutnem prevelikem odmerjanju do 30 gramov kvetiapina. V obdobju po trženju zdravila so opisani zelo redki primeri prevelikega odmerjanja samega kvetiapina, ki so povzročili smrt ali komo ali podaljšanje intervala QT.

Učinki prevelikega odmerjanja lahko bolj ogrožajo bolnike z obstoječo hudo srčno-žilno boleznijo (glejte poglavje 4.4 Srce in ožilje).

Na splošno so bili opisani znaki in simptomi posledica pretiranih znanih farmakoloških učinkov zdravila, tj. zaspanost in sedacija, tahikardija in hipotenzija.

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. Čeprav preprečevanje absorpcije pri prevelikem odmerjanju ni raziskano, lahko uporabimo izpiranje želodca pri hudi zastrupitvi in, če je mogoče ne kasneje od ene ure po zaužitju. Lahko razmislimo o uporabi aktivnega oglja.

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 nevrottransmiterskih 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). Poleg tega ima norkvetiapin veliko afiniteto za serotoninske receptorje 5HT₁. Kvetiapin in norkvetiapin imata tudi veliko afiniteto za histaminske receptorje in adrenergične receptorje α_1 , manjšo afiniteto pa za adrenergične receptorje α_2 . Kvetiapin nima upoštevanja vredne afinitete za muskarinske ali benzodiazepinske receptorje.

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 standardnih 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 mezolimbicnih, 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. Rezultati teh testov napovedujejo minimalno nagnjenost zdravila Seroquel SR za EPU; domnevno pa naj bi pri uporabi sredstev z manjšo nagnjenostjo za EPU obstajala manjša možnost za pojav zapoznele diskinezije (glejte poglavje 4.8).

Klinična učinkovitost:

Shizofrenija

Učinkovitost zdravila Seroquel SR za zdravljenje shizofrenije so dokazali v enem 6-tedenskem s placebom kontroliranim preskušanjem 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 so psihotične simptome statistično značilno bolj izboljšali 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 seštevek 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 kvetiapin v dveh preskušanjih monoterapije po 3 in 12 tednih manične simptome zmanjšal učinkoviteje kot placebo. Pomemben učinek zdravila Seroquel SR se je pojavil do 4. dne in 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 kvetiapina 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 seštevek 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 boljši 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 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 kvetiapihom, rezultati primerjave nadaljevalnega zdravljenja s kvetiapihom 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 uporabo 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 presegla 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 ≥ 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 %.

Dolgotrajnejša preskušanja za preprečevanje ponovitev so imela odprto obdobje (ki je segalo 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 preskušanjih monoterapije, kontroliranih s placebom, pri bolnikih z izhodiščnim številom nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$ je bila incidenca vsaj enega pojava števila nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$ 1,72 % pri bolnikih, zdravljenih s kvetiapinom, in 0,73 % pri bolnikih, ki so dobivali placebo. V vseh kliničnih preskušanjih (s placebom kontroliranih, odprtih in s primerjalno učinkovino; bolniki z izhodiščnim številom nevtrofilcev $\geq 1,5 \times 10^9/l$) je bila incidenca vsaj enega pojava števila nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$ 0,21 % pri bolnikih, ki so dobivali kvetiapin, in 0 % pri tistih, ki so dobivali placebo, incidenca števila $\geq 0,5$ do $< 1,0 \times 10^9/l$ pa je bila 0,75 % pri bolnikih, ki so dobivali kvetiapin, in 0,11 % pri tistih, ki so dobivali placebo.

Otroci in mladostniki (stari od 10 do 17 let)

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; odmere so nato 2. dan povečali na 100 mg na dan, potem pa so odmere 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 manji kot pri shizofreniji so večji odmerki dosegli številsko manjše deleže odziva.

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

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 so bila opisana zvišanja krvnega tlaka; večji apetit, ekstrapiramidni simptomi in zvišanje prolaktina v serumu pa so bili pri otrocih in mladostnikih opisani pogosteje kot pri odraslih bolnikih (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Ekstrapiramidni simptomi

V kratkotrajnem, s placebom kontroliranim preskušanju monoterapije z zdravilom Seroquel pri mladostnikih (starih od 13 do 17 let) s shizofrenijo je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo kvetiapina 12,9 % in med uporabo placeba 5,3 %. Toda incidenca posameznih neželenih učinkov (npr. akatizije, tremorja, ekstrapiramidne motnje, hipokinezije, nemira, psihomotorične hiperaktivnosti, togosti mišic in diskinezije) v nobeni terapevtski skupini ni presegla 4,1 %. V kratkotrajnem, s placebom kontroliranim preskušanju monoterapije z zdravilom Seroquel pri otrocih in mladostnikih (starih od 10 do 17 let) z bipolarno manijo je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov 3,6 % med uporabo kvetiapina in 1,1 % med uporabo placeba. Med dolgotrajno odprto študijo Seroquela pri shizofreniji in bipolarni maniji je bila skupna incidenca med zdravljenjem nastalih ekstrapiramidnih simptomov 10 %.

Povečanje telesne mase

V kratkotrajnih kliničnih preskušanjih zdravila Seroquel pri pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let) se je telesna masa povečala za ≥ 7 % pri 17 % bolnikov, zdravljenih s kvetiapihom, in pri 2,5 % bolnikov, ki so dobivali placebo. V primeru korekcije za normalno rast v daljšem obdobju je bilo 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 kvetiapih dobivali vsaj 26 tednov.

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

V kratkotrajnih s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih zdravila Seroquel pri pediatričnih bolnikih s shizofrenijo je bila incidenca s samomorom povezanih dogodkov med bolniki, starimi < 18 let, 1,4 % (2/147) pri kvetiapihu in 1,3 % (1/75) pri placebu. V kratkotrajnih s placebom kontroliranih preskušanjih zdravila Seroquel pri pediatričnih bolnikih z bipolarno manijo je bila incidenca s samomorom povezanih dogodkov med bolniki, starimi < 18 let, 1,0 % (2/193) pri kvetiapihu in 0 % (0/90) pri placebu.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Kvetiapih 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 kvetiapih.

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 kvetiapihovega 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 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:

Kvetiapin je približno 83 % vezan na beljakovine.

Presnova:

Kvetiapin se izdatno presnovi v jetrih. Po uporabi radioaktivno označenega kvetiapina gre na račun matične spojine manj kot 5 % nespremenjene, zdravilu sorodne snovi, v urin ali blato.

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.

Za kvetiapin in več njegovih presnovkov (vključno z norkvetiapinom) je ugotovljeno, da *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, ugotovljenih pri človeku med uporabo odmerkov v razponu od 300 do 800 mg/dan. Na podlagi teh rezultatov *in vitro* ni verjetno, da bi sočasna uporaba kvetiapina z drugimi zdravili klinično pomembno zavirala 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 povečanja 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 %.

Posebna populacija

Spol:

Kinetika kvetiapina se med moškimi in ženskami ne razlikuje.

Starejši:

Povprečni očistek kvetiapina pri starejših je za približno 30 do 50 % manjši kot pri odraslih v starosti od 18 do 65 let.

Ledvična okvara:

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 oziroma 0,5 ml/sek), toda individualne vrednosti očistka so bile znotraj območja za normalne osebe.

Jetrna okvara:

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).

Otroci in mladostniki (stari od 10 do 17 let)

Farmakokinetični podatki so bili zbrani pri 9 otrocih, starih od 10 do 12 let, in pri 12 mladostnikih, ki so dobivali 400 mg kvetiapina (Seroquel) 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 %).

O zdravlilu 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 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 T_3 v plazmi, znižanje koncentracije hemoglobina ter zmanjšanje števila eritrocitov in levkocitov. Pri psih so zabeležili motnjave očesne leče in katarakte.

Upošteva te izsledke je treba koristi zdravljenja s kvetiapihom pretehtati v primerjavi z varnostnimi tveganji za bolnika.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro

mikrokristalna celuloza (E460)
natrijev citrat (E331)
laktoza monohidrat
magnezijev stearat (E572)
hipromeloza (E464)

Obloga

hipromeloza (E464)
makrogol
titanov dioksid (E171)
rumen železov oksid (E172) (50-, 200- in 300-mg tablete)
rdeč železov oksid (E172) (50-mg tablete)

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, 300-mg tablete</i>	<i>10 tablet</i>	<i>1 pretisni omot, ki vsebuje 10 tablet</i>
<i>150-mg, 200-mg, 300-mg in 400-mg tablete</i>	<i>60 tablet</i>	<i>6 pretisnih omotov, ki vsebujejo po 10 tablet</i>

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE

OZNAČEVANJE

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

Seroquel SR 50 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
kvetiapin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje 50 mg kvetiapina v obliki kvetiapinijevega fumarata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožna snov: laktoza monohidrat. Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu 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**

Uporabno do:

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

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

Izpolni država članica

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

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

seroquel SR 50 mg

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

PRETISNA FOLIJA

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

Upor.do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

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

Seroquel SR 150 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
kvetiapin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje 150 mg kvetiapina v obliki kvetiapinijevega fumarata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožna snov: laktoza monohidrat. Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu 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**

Uporabno do:

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

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

Izpolni država članica

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

seroquel SR 150 mg

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

PRETISNA FOLIJA

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

Upor.do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

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

Seroquel SR 200 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
kvetiapin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje 200 mg kvetiapina v obliki kvetiapinijevega fumarata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožna snov: laktoza monohidrat. Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu 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**

Uporabno do:

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

Izponi država članica

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

Izponi država članica

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

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

seroquel SR 200 mg

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

PRETISNA FOLIJA

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

Upor.do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

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

Seroquel SR 300 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
kvetiapin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje 300 mg kvetiapina v obliki kvetiapinijevega fumarata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožna snov: laktoza monohidrat. Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu 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**

Uporabno do:

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

Izponi država članica

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

Izponi država članica

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

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

seroquel SR 300 mg

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

PRETISNA FOLIJA

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

Upor.do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

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

Seroquel SR 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
kvetiapin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka tableta vsebuje 400 mg kvetiapina v obliki kvetiapinijevega fumarata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožna snov: laktoza monohidrat. Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu 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**

Uporabno do:

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

Izponi država članica

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

Izponi država članica

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

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

seroquel SR 400 mg

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

PRETISNA FOLIJA

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

Upor.do:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

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

kvetiapin

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s 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 katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

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. 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.:

- 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.
- manije: ko se lahko počutite vznemirjeni, pretirano vesele, polne zanos, entuziazma, ste hiperaktivni ali zmožni slabe presoje, vključno z agresivnostjo ali razdražljivostjo.
- bipolarnе 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.

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 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 (preobčutljivi) na kvetiapin ali katerikoli sestavino zdravila Seroquel SR (glejte poglavje 6. Dodatne informacije);
- če uporabljate katero od naštetih zdravil:
 - nekatere zdravila za zdravljenje HIV,
 - nekatere 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 s farmacevtom.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Seroquel SR

Preden uporabite zdravilo, zdravniku povejte, če:

- če imate ali ste imeli vi ali kdo v vaši družini težave s srcem, na primer motnje srčnega ritma, ali če jemljete kakšna zdravila, ki lahko vplivajo na srčni utrip.
- 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),
- če 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 pojavijo:

- zvišana telesna temperatura, huda togost mišic, znojenje ali poslabšanje zavesti (to je motnja, ki jo imenujemo "maligni nevroleptični sindrom"). Potrebno je lahko takojšnje zdravniško ukrepanje.
- nekontrolirani gibi, večinoma mišic obraza in jezika,
- omotica ali hud občutek zaspanosti. To lahko starejšim bolnikom poveča tveganje naključnih poškodb (padcev).

Te znake lahko povzroči ta skupina zdravil.

Misli na samomor in poslabšanje

Če ste depresivni, se vam občasno lahko pojavijo misli na samopoškodovanje ali samomor. Po prvi uvedbi zdravljenja z antidepresivi 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 od 25 let) z depresijo obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja 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.

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

Jemanje drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, vključno z zdravili, ki se dobijo brez recepta in zdravili naravnega izvora, ker lahko vplivajo na delovanje zdravila Seroquel SR.

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 (drugo antipsihotično zdravilo),
- zdravila, ki vplivajo na srčni utrip, 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).

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

Jemanje zdravila Seroquel SR skupaj s hrano in pijačo

- Hrana lahko vpliva na zdravilo Seroquel SR, zato morate vzeti tableto 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, poskušate zanositi ali dojite, se pred jemanjem zdravila Seroquel SR posvetujte z zdravnikom. Ne jemljite zdravila Seroquel SR med nosečnostjo, razen če se o tem niste pogovorili s svojim zdravnikom. Zdravilo Seroquel SR ne jemljite v času dojenja.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Seroquel SR

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.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO SEROQUEL SR

Pri jemanju zdravila Seroquel SR natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s 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.
- Tablet ne lomite, ne žvečite in ne drobite.
- Tablete zaužijte cele z vodo.
- Ne jemljite tablet sočasno s hrano (vzemite jih vsaj eno uro pred obrokom ali pred spanjem. Vaš zdravnik vam bo povedal, kdaj morate vzeti zdravilo).
- Ne pijte grenivkega soka, medtem ko jemljete zdravilo Seroquel SR. 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 bo zdravnik morda spremenil odmerek.

Starejše osebe

Če ste starejša oseba, vam zdravnik lahko spremeni odmerek.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Seroquel SR se ne priporoča za bolnike mlajše 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 Seroquel SR tablete.

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, v tem primeru počakajte do takrat. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti 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 s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Seroquel SR neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se pri več kot 1 od 10 oseb):

- omotica (lahko povzroči padce), glavobol, suha usta,
- občutek zaspanosti (ta lahko sčasoma mine, ko nadaljujete jemanje zdravila Seroquel SR) (lahko povzroči padce),
- odtegnitveni sindrom (simptomi, ki se pojavijo po prenehanju jemanja zdravila Seroquel SR), ki vključuje težave s spanjem (nespečnost), slabost, glavobol, drisko, bruhanje, omotico in razdražljivost. Priporočljiva je postopna opustitev v obdobju vsaj 1 do 2 tednov.
- povečanje telesne mase.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se pri manj kot 1 od 10 oseb):

- hitro bitje srca,
- zamašen nos,
- zaprtost, težave z želodcem (slaba prebava),
- občutek šibkosti, omedlevica (lahko povzroči padce),
- otekanje rok ali nog,
- nizek krvni tlak stoje. Posledica sta lahko omotica ali omedlevica (lahko povzroči padce).
- zvišan sladkor v krvi,
- nenormalni mišični gibi, vključno s težavami pri začenjanju mišičnih gibov, tresenjem, nemirom ali togostjo mišic brez bolečin,
- zamegljen vid,
- nenavadne sanje in nočne more,
- občutek večje lakotem, povečan apetit
- razdražljivost,
- motnje pri govoru, jeziku,
- razmišljanje o samomoru ali poslabšanje depresije

Občasni neželeni učinki (pojavijo se pri manj kot 1 od 100 oseb):

- 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

Redki neželeni učinki (pojavijo se pri manj kot 1 od 1.000 oseb):

- zvišana telesna temperatura (vročina), dolgotrajno vnetje žrela ali razjede v ustih, hitrejše dihanje, znojenje, toge mišice, občutek hude zasplosti ali omedlevice,
- porumenelost kože in očesnih beločnic (zlatenica),
- dolgotrajna in boleča erekcija (priapizem),
- moškim in ženskam lahko otečejo prsi in začnejo nepričakovano izločati mleko (galaktoreja),
- 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.

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se pri manj kot 1 od 10.000 oseb):

- poslabšanje obstoječe sladkorne bolezni,
- vnetje jeter (hepatitis),
- 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).

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 z zvišanjem določenih maščob (trigliceridov ali celokupnega holesterola) ali sladkorja v krvi ali zmanjšanjem števila določenih vrst krvnih celic ali večje količine prolaktina v krvi, kar 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.

Otroci in mladostniki (stari od 10 do 17 let)

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

Naslednje neželene učinke so ugotovili samo pri otrocih in mladostnikih:

Zelo pogosti (pojavijo se pri več kot 1 od 10 oseb):

- zvišanje krvnega tlaka.

Naslednji neželeni učinki so bili pri otrocih in mladostnikih pogostejši:

Zelo pogosti (pojavijo se pri več kot 1 od 10 oseb):

- 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
- Občutek večje lakote
- Nenormalne gibe mišic. Med takšnimi so težave z začenjanjem mišičnih gibov, tresenje, občutek nemira ali togost mišic, ki je ne spremljajo bolečine.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA SEROQUEL SR

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravila Seroquel SR ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli za: »Uporabno do«. Datum izteka roka uporabnosti 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 potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Seroquel SR

- Zdravilna učinkovina je kvetiapin. Seroquel SR tablete vsebujejo 50 miligramov (mg), 150 mg, 200 mg, 300 mg ali 400 mg kvetiapina v obliki kvetiapinijevega fumarata.
- Pomožne snovi so:

Jedro tablete: mikrokristalna celuloza (E460), natrijev citrat (E331), laktoza monohidrat, magnezijev stearat (E572), hipromeloza (E464).

Obloga tablete: hipromeloza (E464), 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 ovalne oblike in označene z znakom »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, 400 mg tablete so bele barve.

Pakiranja za vse jakosti so 10, 30, 50, 60 in 100 tablet. Vseh navedenih pakiranj ni na trgu.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Izpolni država članica

To zdravilo je odobreno v državah članicah EGP pod naslednjimi imeni:

Avstrija: Seroquel XR
 Belgija: Seroquel XR
 Bolgarija: Seroquel XR
 Ciper: Seroquel XR
 Češka: Seroquel Prolong
 Danska: Seroquel Prolong
 Estonija: Seroquel XR
 Finska: Seroquel Prolong
 Nemčija: Seroquel Prolong
 Grčija: Seroquel XR
 Madžarska: Seroquel XR
 Islandija: Seroquel Prolong
 Irska: Seroquel XR
 Italija: Seroquel comprese a rilascio prolungato
 Latvija: Seroquel XR
 Litva: Seroquel XR
 Luksemburg: Seroquel XR
 Malta: Seroquel XR
 Nizozemska: Seroquel XR
 Norveška: Seroquel Depot
 Poljska: Seroquel XR
 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 odobreno {MM/LLLL}.

DODATEK IV
POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pristojni nacionalni organi, ki jih usklajuje referenčna država članica, bodo zagotovili, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izpolni naslednje pogoje:

- posodobi protokole za naslednje študije o varnosti po odobritvi, ki še potekajo (PASS), za zbiranje podatkov o dolgoročni varnosti za kvetiapin XR pri bolnikih z MDD:
 - modificirano študijo spremljanja predpisovanja zdravila (M-PEM);
 - študijo podatkovne zbirke raziskav splošne medicine (GPRD).

Spremenjene protokole je treba predložiti referenčni državi članici v roku dveh mesecev od datuma mnenja CHMP o tem postopku napotitve;

- izvesti naslednje nove študije o varnosti po odobritvi pri bolnikih z MDD, da bi nadalje opredelili dolgoročno varnost in uporabo kvetiapina XR, vključno z opredelitvijo specialistične oskrbe:
 - švedsko študijo povezovanja kartotek (SE-RLS) v skladu z dogovorjenim protokolom. Slednjega je treba predložiti referenčni državi članici v roku dveh mesecev od datuma mnenja CHMP o tem postopku napotitve;
 - izvesti novo večdržavno študijo EU o uporabi zdravil (EU DUS) v skladu z dogovorjenim protokolom. Slednjega je treba predložiti referenčni državi članici v roku dveh mesecev od datuma mnenja CHMP o tem postopku napotitve;
- posodobljeno različico načrta za obvladovanje tveganja je treba predložiti do 30. septembra 2010 v skladu z letno vložitvijo redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila za zdravilo Seroquel XR, odražati pa mora zgoraj navedene pogoje.