

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Seroquel 25 mg filmsko obložene tablete
Seroquel 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Seroquel 25 mg vsebuje 25 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).
Zdravilo Seroquel 100 mg vsebuje 100 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Zdravilo Seroquel 25 mg vsebuje 18 mg laktoze (brezvodne) na tableto.
Zdravilo Seroquel 100 mg vsebuje 20 mg laktoze (brezvodne) na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

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

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Seroquel je indicirano za:

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Zdravilo Seroquel lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez nje.

Odrasli

Za zdravljenje shizofrenije

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

Za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod pri bipolarni motnji

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

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

Za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bipolarni motnji

Zdravilo Seroquel se jemlje enkrat na dan, pred spanjem. Skupni dnevni odmerki prve štiri dni zdravljenja so 50 mg (1. dan), 100 mg (2. dan), 200 mg (3. dan) in 300 mg (4. dan). Priporočeni dnevni odmerek je 300 mg. V kliničnih raziskavah pri skupini bolnikov, ki so prejeli odmerek 600 mg, niso zaznali dodatne koristi v primerjavi s skupino bolnikov, ki so prejeli odmerek 300 mg (glejte poglavje 5.1). Posameznim bolnikom lahko koristi odmerek 600 mg. Odmerke večje 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 zmanjšanju odmerka na minimalno 200 mg.

Za preprečevanje ponavljanja epizod bipolarne motnje

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

Starejši

Tako kot druge antipsihotike, moramo tudi zdravilo Seroquel pri starejših bolnikih uporabljati previdno, zlasti v začetnem obdobju odmerjanja zdravila. Potrebno utegne biti počasnejše titriranje odmerka, dnevni terapevtski odmerek pa je lahko nižji kot pri mlajših bolnikih, odvisno od klinične odzivnosti na zdravljenje in posameznikovega prenašanja zdravila. V primerjavi z mlajšimi bolniki je srednji plazemski očistek kvetiapina pri starejših zmanjšan za 30 do 50 %.

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

Pediatrična populacija

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

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara jeter

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

4.3 Kontraindikacije

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

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Pediatrična populacija

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

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

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

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

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

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

Z večjim tveganjem za pojav s samomorom povezanih dogodkov so lahko povezana tudi druga stanja v psihiatriji, pri katerih se predpisuje kvetiapiin. 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. 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 skrbno 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 spremljati bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršno koli klinično poslabšanje, samomorilno vedenje ali razmišljanje in na neobičajne vedenjske spremembe. Če se pojavijo takšni simptomi, se morajo nemudoma posvetovati z zdravnikom.

V kratkotrajnih s placebom kontroliranih kliničnih študijah bolnikov s hudimi obdobji depresije pri bipolarni motnji so ugotovili večje tveganje s samomorom povezanih dogodkov pri mladih odraslih

bolnikov (mlajših od 25 let), ki so prejeli kvetiapin (3,0 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (0 %). Populacijska retrospektivna študija kvetiapina za zdravljenje bolnikov s hudo depresivno motnjo je pokazala večje tveganje za samopoškodovanje in samomor med bolniki, starimi od 25 do 64 let, ki v anamnezi niso imeli samopoškodovanja med uporabo kvetiapina z drugimi antidepresivi.

Presnovno tveganje

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

Ekstrapiramidni simptomi

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

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

Zapoznela diskinezija

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

Zaspanost in omotica

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

Ortostatska hipotenzija

Zdravljenje s kvetiapinom 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.

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

Sindrom apneje med spanjem

Pri bolnikih, ki so uporabljali kvetiapin, je bil opisan sindrom apneje med spanjem. Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno prejemajo depresive osrednjega živčevja in imajo apnejo v spanju v anamnezi ali imajo tveganje zanjo, npr. pri prekomerno težkih/debelih osebah in pri moških bolnikih.

Konvulzije

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

Nevroleptični maligni sindrom

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

Serotoninski sindrom

Sočasna uporaba zdravila Seroquel in drugih serotoninergičnih zdravil, kot so zaviralci MAO, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI - selective serotonin re-uptake inhibitors), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI - serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors) ali triciklični antidepresivi, lahko povzroči serotoninski sindrom, ki lahko ogrozi življenje (glejte poglavje 4.5).

Če je sočasno zdravljenje z drugimi serotoninergičnimi zdravili klinično upravičeno, se priporoča skrbno opazovanje bolnika, zlasti med začetkom zdravljenja in povečanjem odmerka. Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe duševnega stanja, avtonomno nestabilnost, živčno-mišične motnje in/ali gastrointestinalne simptome.

Če obstaja sum na serotoninski sindrom, je treba glede na resnost simptomov razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja.

Huda nevtropenija in agranulocitoza

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

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

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

Antiholinergični (muskarinski) učinki

Aktivni presnovek kvetiapina norkvetiapin ima zmerno do močno afiniteto za več podvrst muskarinskih receptorjev. To vpliva na pojav neželenih učinkov, ki odražajo antiholinergične učinke, če je kvetiapin uporabljen v priporočenih odmerkih, če je uporabljen sočasno z drugimi zdravili, ki imajo antiholinergične učinke, in v primeru prevelikega odmerjanja. Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki imajo antiholinergične (muskarinske) učinke. Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo zdaj ali v anamnezi retenco urina, klinično pomembno hipertrofijo prostate, zaporo črevesa ali sorodne motnje, zvišan očesni tlak ali glavkom z ozkim zakotjem (glejte poglavja 4.5, 4.8, 5.1 in 4.9.).

Medsebojno delovanje

Glejte poglavje 4.5.

Sočasna uporaba kvetiapina in močnih induktorjev jetrnih encimov, kot sta karbamazepin ali fenitoin, bistveno zmanjša plazemske koncentracije kvetiapina, kar lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s

kvetiapiinom. Pri bolnikih, ki prejemajo induktor jetrnih encimov, lahko zdravljenje s kvetiapiinom uvedemo le, če zdravnik oceni, da so koristi zdravljenja s kvetiapiinom večje kot tveganja pri prekinitvi zdravljenja z induktorjem jetrnih encimov. Pomembno je, da je vsaka sprememba v zdravljenju z induktorjem postopna, in če je treba, lahko induktor nadomestimo z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (npr. natrijevim valproatom).

Telesna masa

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

Hiperglikemija

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

Lipidi

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

Podaljšanje intervala QT

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

Kardiomiopatija in miokarditis

V kliničnih preskušanjih in med izkušnjami v obdobju trženja so poročali o kardiomiopatiji in miokarditisu (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s sumom na kardiomiopatijo ali miokarditis je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s kvetiapiinom.

Hudi kožni neželeni učinki

Med zdravljenjem s kvetiapiinom so zelo redko poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCARs), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), akutno generalizirano eksantematozno pustulozo (AGEP), multifornim eritemom (EM) in kožno reakcijo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (sindrom DRESS), ki so lahko smrtno nevarni ali smrtni. Hudi kožni neželeni učinki se po navadi pokažejo z enim ali več od naslednjih simptomov: obsežnega kožnega izpuščaja, ki je lahko srbeč ali povezan s pustulami, eksfoliativnega dermatitisa, zvišane telesne temperature, limfadenopatije in možne eozinofilije ali nevtrofilije. Večina teh reakcij se je pojavila v 4 tednih po začetku zdravljenja s kvetiapiinom, nekatere reakcije DRESS pa so se pojavile v 6 tednih po začetku zdravljenja s kvetiapiinom. Če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na takšne hude kožne reakcije, je treba zdravljenje s kvetiapiinom nemudoma prekiniti ter razmisliti o drugih možnostih zdravljenja.

Odtegnitev

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

Starejši bolniki s psihozo, povezano z demenco

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

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

V meta-analizi netipičnih antipsihotičnih zdravil so poročali, da je pri starejših bolnikih, ki imajo s psihozo povezano demenco, povečano tveganje za smrt v primerjavi s placebom. 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.

Starejši bolniki s Parkinsonovo boleznijo (PB)/parkinsonizmom

Populacijska retrospektivna študija kvetiapina za zdravljenje bolnikov s hudo depresivno motnjo je pokazala večje tveganje za smrt med uporabo kvetiapina pri bolnikih, starejših od 65 let. Te povezave ni bilo, če v analizo niso bili vključeni bolniki s PB. Pri predpisovanju kvetiapina starejšim bolnikom s PB je potrebna previdnost.

Disfagija

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

Zaprto in zapora črevesa

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

Venska tromboembolija (VTE)

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

Pankreatitis

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

Dodatne informacije

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

Laktoza

Tablete zdravila Seroquel vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Nepravilna uporaba in zloraba

Opisani so bili primeri nepravilne uporabe in zlorabe. Pri predpisovanju kvetiapina bolnikom z anamnezo zlorabe alkohola ali zdravil je lahko potrebna previdnost.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Kvetiapin je treba uporabljati previdno v kombinaciji s serotoninergičnimi zdravili, kot so zaviralci MAO, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI - selective serotonin re-uptake inhibitors), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI - serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors) ali triciklični antidepresivi, saj obstaja večje tveganje serotoninškega sindroma, ki lahko ogrozi življenje (glejte poglavje 4.4).

Previdnost je potrebna pri bolnikih, zdravljenih z drugimi zdravili, ki imajo antiholinergične (muskarinske) učinke (glejte poglavje 4.4).

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

V preskušanjih s ponavljajočimi odmerki za oceno farmakokinetike kvetiapina, uporabljenega pred in med zdravljenjem s karbamazepinom (znan induktor jetrnih encimov), so pri bolnikih ugotovili, da sočasna uporaba karbamazepina pomembno zviša očistek kvetiapina. To povečanje očistka je zmanjšalo sistemsko izpostavljenost kvetiapihu (izmerjeno z vrednostjo AUC) v povprečju na 13 % izpostavljenost glede na uporabo samega kvetiapina; pri nekaterih bolnikih so opazili še večji učinek. Kot posledica tega medsebojnega delovanja lahko pride do nižjih plazemskih koncentracij, kar lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s kvetiapihom. Sočasno zdravljenje s kvetiapihom in fenitoinom (induktor mikrosomalnih encimov) povzroči izrazito povečanje očistka kvetiapina za približno 450 %. Pri bolnikih, ki prejemajo induktor jetrnih encimov, se zdravljenje s kvetiapihom lahko začne le, če zdravnik oceni, da so koristi zdravljenja s kvetiapihom večje kot tveganja pri prekinitvi zdravljenja z induktorjem jetrnih encimov. Pomembno je, da je vsaka sprememba v zdravljenju z induktorjem postopna, in če je treba, lahko induktor nadomestimo z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (npr. natrijevim valproatom) (glejte poglavje 4.4).

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

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

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

Farmakokinetika litija se pri sočasnem jemanju s kvetiapihom ne spremeni.

V 6-tedenski randomizirani študiji litija in zdravila Seroquel SR v primerjavi s placebom in zdravilom Seroquel SR, pri odraslih bolnikih z akutno manijo, so v skupini z dodatkom litija opazili večjo

incidenco ekstrapiramidnih povezanih dogodkov (zlasti tremorja), zaspanosti in povečanja telesne mase kot v skupini z dodatkom placeba (glejte poglavje 5.1).

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

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

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Prvo trimesečje

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

Tretje trimesečje

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki kvetiapina, o katerih so poročali najpogosteje ($\geq 10\%$), so zaspanost, omotica, suha usta, glavobol, odtegnitveni simptomi, zvišanje koncentracije trigliceridov v serumu, zvišanje

koncentracije celokupnega holesterola (predvsem LDL holesterola), znižanje koncentracije HDL holesterola, povečanje telesne mase, znižanje hemoglobina in ekstrapiramidni simptomi.

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

Preglednica 1 Neželeni učinki, povezani z zdravljenjem s kvetiapiinom

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

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	znižan hemoglobin ²²	levkopenija ^{1, 28} , zmanjšanje števila nevtrofilcev, povečanje števila eozinofilcev ²⁷	nevtropenija ¹ , trombocitopenija, anemija, zmanjšano število trombocitov ¹³	agranulocitoza ²⁶		
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			preobčutljivost (vključno z alergijskimi kožnimi reakcijami)		anafilaški reakcija ⁵	
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>		hiperprolaktinemija ¹⁵ , znižanje celotnega T ₄ ²⁴ , znižanje prostega T ₄ ²⁴ , znižanje celotnega T ₃ ²⁴ , zvišanje TSH ²⁴	znižanje prostega T ₃ ²⁴ , hipotiroidizem ²¹		neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	zvišanje koncentracije trigliceridov v serumu ^{10, 30} zvišanje celotnega holesterola (pretežno holesterola LDL) ^{11, 30} znižanje holesterola HDL ^{17, 30} , povečanje telesne mase ^{8, 30}	povečan apetit, zvišanje glukoze v krvi do hiperglikemične ravni ^{6, 30}	hiponatriemija ¹⁹ , sladkorna bolezen ^{1, 5} , poslabšanje obstoječe sladkorne bolezni	metabolični sindrom ²⁹		

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
<i>Psihiatrične motnje</i>		nenormalne sanje in nočne more, samomorilno razmišljanje in samomorilno vedenje ²⁰		somnambulizem in podobne reakcije, npr. govorjenje med spanjem ali s spanjem povezana motnja hranjenja		
<i>Bolezni živčevja</i>	omotica ^{4, 16} , zaspanost ^{2, 16} , glavobol, ekstrapiramidni simptomi ^{1, 21}	dizartriya	konvulzije ¹ , sindrom nemirnih nog, zapoznela (tardivna) diskinezija ^{1, 5} , sinkopa ^{4, 16} , stanje zmedenosti			
<i>Srčne bolezni</i>		tahikardija ⁴ , palpitanje ²³	podaljšanje QT ^{1, 12, 18} bradikardija ³²			kardiomiopatija, miokarditis
<i>Očesne bolezni</i>		zamegljen vid				
<i>Žilne bolezni</i>		ortostatska hipotenzija ^{4, 16}		venska tromboembolija ¹		možganska kap ³³
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		dispneja ²³	rinitis			
<i>Bolezni prebavil</i>	suha usta	zaprtost, dispepsija, bruhanje ²⁵	disfagija ⁷	pankreatitis ¹ , zapora črevesa/ileus		
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		zvišanje alaninaminotransferaze (ALT) v serumu ³ , zvišanje gama-GT ³	zvišanje aspartataminotransferaze (AST) v serumu ³	zlatenica ⁵ , hepatitis		

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
<i>Bolezni kože in podkožja</i>					angioedem ⁵ , Stevens-Johnsonov sindrom ⁵	toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP), kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (sindrom DRESS), kožni vaskulitis
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>					rabdomioliza	
<i>Bolezni sečil</i>			zastoj urina			
<i>Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju</i>						neonatalni odtegnitveni sindrom ³¹
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>			spolna disfunkcija	priapizem, galaktoreja, oteklost dojk, menstruacijske motnje		
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	odtegnitveni (prekinitveni) simptomi ^{1,9}	blaga astenija, periferni edemi, razdražljivost, zvišana telesna temperatura		maligni nevroleptični sindrom ¹ , hipotermija		
<i>Preiskave</i>				zvišanje kreatin-fosfokinaze v krvi ¹⁴		

(1) Glejte poglavje 4.4.

- (2) Pojavi se lahko zaspanost, po navadi v prvih dveh tednih zdravljenja, ki med nadaljnjo uporabo kvetiapina praviloma mine.
- (3) Pri nekaterih bolnikih, ki so dobivali kvetiapin, so opazili asimptomatsko zvišanje (premik od običajnega do > 3 x ULN kadar koli) serumskih transaminaz (ALT, AST) ali gama-GT. Ta zvišanja so bila med nadaljevanjem zdravljenja s kvetiapihom po navadi reverzibilna.
- (4) Tako kot druga antipsihotična zdravila, ki delujejo tudi kot antagonist adrenergičnih receptorjev alfa 1, tudi kvetiapin pogosto povzroči ortostatsko hipotenzijo, ki je povezana z omotico, tahikardijo in pri nekaterih bolnikih s sinkopo. To se še zlasti dogaja v začetnem obdobju titriranja odmerka (glejte poglavje 4.4).
- (5) Izračuni pogostnosti teh neželenih učinkov zajemajo le podatke pridobljene iz obdobja trženja (v obliki s takojšnjim sproščanjem).
- (6) Glukoza v krvi na tešče ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) ali glukoza v krvi, ki ni izmerjena na tešče, ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) vsaj enkrat.
- (7) Pogostejše pojavljanje disfagije med uporabo kvetiapina v primerjavi s placebom so zabeležili samo v kliničnih preskušanjih pri bipolarni depresiji.
- (8) Na podlagi >7 % povečanja telesne mase v primerjavi z izhodiščem. Pojavi se pretežno v prvih tednih zdravljenja pri odraslih.
- (9) V akutnem, s placebom kontroliranim preskušanju (monoterapija), kateri je ocenjeval odtegnitvene simptome, so opazili naslednje odtegnitvene simptome: nespečnost, navzea, glavobol, diarejo, bruhanje, omotico in razdražljivost. Incidenca simptomov se je pomembno zmanjšala po enem tednu po odtegnitvi.
- (10) Trigliceridi ≥ 200 mg/dl ($\geq 2,258$ mmol/l) (bolniki, stari ≥ 18 let) ali ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,694$ mmol/l) (bolniki, stari < 18 let) vsaj v enem primeru.
- (11) Holesterol ≥ 240 mg/dl ($\geq 6,2064$ mmol/l) (bolniki, stari ≥ 18 let) ali ≥ 200 mg/dl ($\geq 5,172$ mmol/l) (bolniki, stari < 18 let) vsaj v enem primeru. Povečanje LDL holesterola ≥ 30 mg/dl ($\geq 0,769$ mmol/l) je bilo opisano v zelo pogostih primerih. Povprečna sprememba pri bolnikih, ki imajo to povečanje je bila 41,7 mg/dl ($\geq 1,07$ mmol/l).
- (12) Glejte besedilo spodaj.
- (13) Število trombocitov ob vsaj eni meritvi $\leq 100 \times 10^9/L$.
- (14) Na podlagi poročil o neželenih učinkih v kliničnih preskušanjih. Zvišanje krvnih vrednosti kreatin - fosfokinaze, ki ni povezana z malignim nevroleptičnim sindromom.
- (15) Koncentracija prolaktina (bolniki v starosti ≥ 18 let): > 20 $\mu\text{g/l}$ moški (>869,56 pmol/L), > 30 $\mu\text{g/l}$ (>1304,34 pmol/L) ženske ob katerem koli času.
- (16) Lahko povzroči padce.
- (17) Holesterol HDL: < 40 mg/dl (1025 mmol/l) moški; < 50 mg/dl (1282 mmol/l) ženske kadar koli.
- (18) Pojav bolnikov, ki imajo spremembo QTc iz < 450 msek na ≥ 450 msek z ≥ 30 msek povečanjem. V s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih s kvetiapihom je bila povprečna sprememba in pojav bolnikov, ki imajo klinično pomembno spremembo QTc, podobna med placebom in kvetiapihom
- (19) Premik $z > 132$ mmol/l na ≤ 132 mmol/l ob vsaj eni meritvi.
- (20) Med zdravljenjem ali kmalu po prenehanju zdravljenja s kvetiapihom so bili opaženi primeri razmišljanja o samomoru in samomorilno vedenje (glejte poglavji 4.4 in 5.1).
- (21) Glejte poglavje 5.1
- (22) Znižanje hemoglobina na ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) pri moških in ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) pri ženskah se je vsaj enkrat pojavilo pri 11 % bolnikov, ki so prejeli kvetiapin v vseh preskušanjih vključno z odprtimi deli preizkušanj. Pri teh bolnikih, je bilo povprečno največje znižanje hemoglobina kadar koli -1,50 g/dl.
- (23) To je bilo pogosto opisano v okoliščinah s tahikardijo, omotico, ortostatsko hipotenzijo in/ali osnovno boleznijo srca oz. dihal.
- (24) Na podlagi sprememb od normalne izhodiščne do potencialno klinično pomembne vrednosti kadar koli po izhodišču v vseh preskušanjih. Spremembe celotnega T₄, prostega T₄, celotnega T₃ in prostega T₃ so opredeljene kot < 0,8-kratna spodnja normalna meja (pmol/l) in sprememba TSH kot > 5 mIU/l kadar koli.
- (25) Na podlagi večje pogostnosti bruhanja med starejšimi bolniki (starimi ≥ 65 let).
- (26) Na podlagi spremembe števila nevtrofilcev $z \geq 1,5 \times 10^9/l$ izhodiščno na < 0,5 x 10⁹/l kadar koli med zdravljenjem in na podlagi bolnikov s hudo nevtropenijo (<0,5 x 10⁹/L) in okužbo tekom vseh kliničnih raziskav s kvetiapihom (glejte poglavje 4.4).
- (27) Na podlagi odklonov od normalnih izhodiščnih vrednosti do potencialno klinično pomembnih vrednosti kadar koli v kliničnih preskušanjih. Premiki so opredeljeni kot zvišanje števila eozinofilcev kadar koli > 1 x 10⁹ celic/l.
- (28) Na podlagi odklonov od normalnih izhodiščnih vrednosti do potencialno klinično pomembnih vrednost kadar koli v kliničnih preskušanjih. Premiki so opredeljeni kot $\leq 3 \times 10^9$ celic/l kadar koli.
- (29) Na podlagi poročil o neželenih učinkih metabolnega sindroma iz vseh kliničnih raziskav s kvetiapihom.
- (30) V kliničnih preskušanjih so pri nekaterih bolnikih opazili poslabšanje več kot enega od metabolnih dejavnikov – telesne mase, glukoze v krvi in lipidov (glejte poglavje 4.4).
- (31) Glejte poglavje 4.6.

- (32) Lahko se pojavi ob uvedbi zdravljenja ali kmalu po njej in jo lahko spremljata hipotenzija in/ali sinkopa. Pogostnost temelji na zabeleženih neželenih učinkih bradikardije in povezanih dogodkov v vseh kliničnih preskušanjih s kvetiapiinom.
- (33) Na podlagi ene retrospektivne nerandomizirane epidemiološke študije.

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.

V povezavi z zdravljenjem s kvetiapiinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCARs), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in kožno reakcijo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (sindrom DRESS).

Pediatrična populacija

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

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

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

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

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

Obvladovanje prevelikega odmerjanja

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

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

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

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Kvetiapin je netipični antipsihotik. Kvetiapin in norkvetiapin, njegov aktivni presnovek v človeški plazmi, delujeta na širok spekter nevrotansmiterskih receptorjev. Kvetiapin in norkvetiapin imata afiniteto za možganske receptorje za serotonin (5HT₂) in dopamin (D₁ in D₂). Domnevno ta kombinacija antagonističnega delovanja na receptorje in večja selektivnost za receptorje 5HT₂ v primerjavi z receptorji D₂ prispeva h kliničnim antipsihotičnim lastnostim zdravila Seroquel in majhni nagnjenosti k ekstrapiramidnim neželenim učinkom (EPU) v primerjavi s tipičnimi antipsihotiki. Kvetiapin in norkvetiapin nimata upoštevanja vredne afinitete za benzodiazepinske receptorje, imata

pa veliko afiniteto za histaminergične receptorje in adrenergične receptorje alfa 1 ter zmerno afiniteto za adrenergične receptorje alfa 2. Kvetiapin ima tudi majhno afiniteto za muskarinske receptorje ali je sploh nima, norkvetiapin pa ima zmerno do veliko afiniteto za več muskarinskih receptorjev in to lahko pojasni antiholinergične (muskarinske) učinke. K terapevtski antidepresivni učinkovitosti zdravila Seroquel morda pripomore norkvetiapin z zavrtjem NET in delnim agonističnim delovanjem na mestih 5HT1A.

Farmakodinamični učinki

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

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

Klinična učinkovitost

Shizofrenija

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

Bipolarna motnja

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Klinična varnost

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

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

odmerkom 50 mg do 15,5 % z dnevnim odmerkom 400 mg (z manjšim povečanjem z dnevnima odmerkoma 600 mg in 800 mg); pri bolnikih, ki so prejeli placebo, je bilo to povečanje 3,7 %.

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

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

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

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

Zdravljenje s kvetiapinom je bilo povezano z odmerkom, povezanim znižanjem koncentracije ščitničnih hormonov. Incidenca sprememb TSH je bila 3,2 % s kvetiapinom in 2,7 % s placebom. Incidenca recipročnih, potencialno klinično pomembnih sprememb T_3 ali T_4 in TSH je bila v teh preskušanjih majhna in opažene spremembe koncentracije ščitničnih hormonov niso bile povezane s klinično simptomatskim hipotiroidizmom.

Znižanje celotnega in prostega T_4 je bilo največje v prvih šestih tednih zdravljenja s kvetiapinom. Med dolgotrajnim zdravljenjem ni prišlo do dodatnega znižanja. V približno 2/3 vseh primerov je učinek na celotni in prosti T_4 po prenehanju zdravljenja s kvetiapinom izginil, ne glede na trajanje zdravljenja.

Katarakte/zamotnitev očesne leče

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

Pediatrična populacija

Klinična učinkovitost

Učinkovitost in varnost zdravila Seroquel so raziskali v 3-tedenski, s placebom kontrolirani študiji za zdravljenje manije (n = 284 bolnikov v ZDA, starih od 10 do 17 let). Približno 45 % te populacije

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

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

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

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

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

Klinična varnost

V kratkotrajnih pediatričnih preskušanjih s kvetiapiinom, opisanih zgoraj, so bili deleži ekstrapiramidnih simptomov v preskušanju pri shizofreniji v kraku z učinkovino 12,9 % in v kraku s placebom 5,3 %, v preskušanju pri bipolarni maniji 3,6 % (učinkovina) in 1,1 % (placebo) ter v preskušanju pri bipolarni depresiji 1,1 % (učinkovina) in 0 % (placebo). Delež povečanja telesne mase za ≥ 7 % od izhodiščne je bil v preskušanjih pri shizofreniji in bipolarni maniji v kraku z učinkovino 17 % in v kraku s placebom 2,5 %, v preskušanju pri bipolarni depresiji pa 13,7 % (učinkovina) in 6,8 % (placebo). Delež s samomorom povezanih dogodkov je bil v preskušanju pri shizofreniji v kraku z učinkovino 1,4 % in v kraku s placebom 1,3 %, v preskušanju pri bipolarni maniji 1,0 % (učinkovina) in 0 % (placebo) in v preskušanju pri bipolarni depresiji 1,1 % (učinkovina) in 0 % (placebo). V fazi podaljšane spremljanja po zdravljenju v preskušanju pri bipolarni depresiji so zabeležili dva dodatna s samomorom povezana dogodka pri dveh bolnikih; eden od obeh bolnikov je v času dogodka prejel kvetiapin.

Dolgoročna varnost

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Kvetiapin se po peroralnem vnosu dobro absorbira in obsežno presnavlja. Jemanje zdravila s hrano na biološko uporabnost kvetiapina nima pomembnega vpliva. Koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja aktivnega presnovka norkvetiapina je 35 % delež koncentracije opažene pri kvetiapinu.

Farmakokinetiki kvetiapina in norkvetiapina sta v odobrenem razponu odmerkov linearni.

Porazdelitev

Približno 83 % kvetiapina se veže na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

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

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

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

Izločanje

Razpolovni čas izločanja kvetiapina in norkvetiapina je približno 7 oziroma 12 ur. Povprečni molarni delež odmerka prostega kvetiapina in norkvetiapina, aktivnega presnovka v človeški plazmi, je < 5 % izločen v urinu.

Posebne skupine bolnikov

Spol

Kinetika kvetiapina se med moškimi in ženskami ne razlikuje.

Starejši

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

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

Pediatrična populacija

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro

povidon

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat

mikrokristalna celuloza

natrijev karboksimetilškrob (vrste A)

laktoza monohidrat

magnezijev stearat

Obloga

hipromeloza 2910

makrogol 400

titanov dioksid (E 171)

rumeni železov oksid (E 172)

rdeči železov oksid (E 172) (25 mg tablete)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/aluminijasti pretisni omoti

Velikosti pakiranj

Pretisni omoti:

<i>Jakost tablet</i>	<i>Vsebina škatle (pakiranja)</i>	<i>Pretisni omoti</i>
<i>25 mg tablete</i>	<i>6 tablet</i>	<i>1 pretisni omot po 6 tablet</i>
	<i>20 tablet</i>	<i>2 pretisna omota po 10 tablet</i>
	<i>30 tablet</i>	<i>3 pretisni omoti po 10 tablet</i>
	<i>60 tablet</i>	<i>6 pretisnih omotov po 10 tablet</i>
	<i>60 x 1 tableta</i>	<i>60 tablet v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki</i>
	<i>100 tablet</i>	<i>10 pretisnih omotov po 10 tablet</i>
<i>100 mg tablete</i>	<i>100 x 1 tableta</i>	<i>100 tablet v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki</i>
	<i>20 tablet</i>	<i>2 pretisna omota po 10 tablet</i>
	<i>30 tablet</i>	<i>3 pretisni omoti po 10 tablet</i>
	<i>60 tablet</i>	<i>6 pretisnih omotov po 10 tablet</i>
	<i>60 x 1 tableta</i>	<i>60 tablet v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki</i>
	<i>90 tablet</i>	<i>9 pretisnih omotov po 10 tablet</i>
	<i>100 tablet</i>	<i>10 pretisnih omotov po 10 tablet</i>
	<i>100 x 1 tableta</i>	<i>100 tablet v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki</i>

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemčija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/99/01407/001-004, 006-007, 009-010, 012-013, 069-072

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. 06. 1999
Datum zadnjega podaljšanja: 16. 08. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

03.07.2024