

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).
Zdravilo Seroquel SR 150 mg vsebuje 150 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).
Zdravilo Seroquel SR 200 mg vsebuje 200 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).
Zdravilo Seroquel SR 300 mg vsebuje 300 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).
Zdravilo Seroquel SR 400 mg vsebuje 400 mg kvetiapina (v obliki kvetiapinijevega fumarata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Zdravilo Seroquel SR 50 mg vsebuje 119 mg laktoze (brezvodne) na tableto.
Zdravilo Seroquel SR 150 mg vsebuje 71 mg laktoze (brezvodne) na tableto.
Zdravilo Seroquel SR 200 mg vsebuje 50 mg laktoze (brezvodne) na tableto.
Zdravilo Seroquel SR 300 mg vsebuje 47 mg laktoze (brezvodne) na tableto.
Zdravilo Seroquel SR 300 mg vsebuje 27 mg natrija na tableto.
Zdravilo Seroquel SR 400 mg vsebuje 15 mg laktoze (brezvodne) na tableto.
Zdravilo Seroquel SR 400 mg vsebuje 27 mg natrija na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Seroquel SR je indicirano za:

- zdravljenje shizofrenije,
- zdravljenje 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 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 s podaljšanim sproščanjem pogoltniti cele in jih ne sme lomiti, žvečiti ali drobiti.

Odrasli

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

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

Za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri bipolarni motnji

Zdravilo Seroquel SR se jemlje 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 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 na dan. Pomembno je, da za vzdrževalno zdravljenje uporabimo najmanjši še učinkovit odmerek zdravila.

Kot dodatno zdravljenje velikih depresivnih epizod pri veliki depresivni motnji

Zdravilo Seroquel SR je treba vzeti pred spanjem. Dnevni odmerek na začetku zdravljenja je 50 mg 1. in 2. dan ter 150 mg 3. in 4. dan. V kratkotrajnih preskušanjih kot dodatnega zdravila (z amitriptilinom, bupropionom, citalopramom, duloksetinom, escitalopramom, fluoksetinom, paroksetinom, sertralinom in venlafaksinom - glejte poglavje 5.1) je bil antidepresivni učinek opazen pri 150 in 300 mg na dan in pri 50 mg na 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 na dan. Potreba po povečanju odmerka s 150 na 300 mg na dan mora temeljiti na oceni posameznega bolnika.

Prehod z zdravila Seroquel filmsko obložene tablete

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

Starejši

Tako kot druga antipsihotična in antidepresivna zdravila je potrebno zdravilo Seroquel SR pri starejših bolnikih uporabljati previdno, še posebej v začetnem obdobju uporabe. Potrebno utegne biti počasnejše titriranje zdravila Seroquel SR, dnevni terapevtski odmerek pa je lahko nižji kot pri mlajših bolnikih. Povprečni plazemski očistek kvetiapina je bil pri starejših bolnikih za 30 do 50 % manjši kot

pri mlajših. Pri starejših bolnikih je treba zdravljenje začeti s 50 mg na dan. Odmerek je mogoče povečevati po 50 mg na dan do učinkovitega odmerka, odvisno od bolnikovega individualnega kliničnega odziva in prenašanja.

Pri starejših bolnikih z velikimi depresivnimi epizodami pri MDD, je treba odmerjanje začeti s 50 mg na dan od 1. do 3. dne, nato je treba odmerek povečati na 100 mg na dan 4. dan in na 150 mg na dan 8. dan. Uporabiti je treba najmanjši učinkoviti odmerek, začevši s 50 mg na dan. Če je na podlagi ocene posameznega bolnika odmerek treba povečati na 300 mg na 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 bipolarni motnje.

Pediatrična populacija

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

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara jeter

Kvetiapin se obsežno presnovi v jetrih. Pri bolnikih z znano okvaro jeter je zato treba zdravilo Seroquel SR uporabljati previdno, še posebej v začetnem obdobju zdravljenja. Pri bolnikih z okvaro jeter je treba zdravljenje začeti s 50 mg na dan. Odmerek je mogoče povečevati po 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 SR več indikacij, je treba varnostne značilnosti obravnavati glede na diagnozo posameznega bolnika in uporabljeni odmerek.

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

Pediatrična populacija

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

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

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

Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje

Depresija 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 kvetiapinom.

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

Znano je, da je tveganje za pojav samomorilnih misli oz. za poskus samomora večje pri bolnikih z anamnezo dogodkov, povezanih s samomorom, in bolnikih, pri katerih je pred začetkom zdravljenja v veliki meri prisotno samomorilno razmišljanje. Takšne bolnike je treba med zdravljenjem 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 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 kvetiapinom in 1,3 % (1/75) s placebom. 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 placebom kontroliranih preskušanjih pri odraslih bolnikih je bil kvetiapin med zdravljenjem hudih obdobji depresije pri bolnikih z bipolarno motnjo 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 zoprni nemir ter potreba po gibanju, pogosto hkrati z bolnikovo nezmožnostjo, da bi stal ali sedel pri miru.

Pojav akatizije je najverjetnejši v prvih tednih zdravljenja. Bolnikom, ki se jim pojavijo ti simptomi, lahko povečanje odmerka škoduje.

Zapoznala diskinezija

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

Zaspanost in omotica

Zdravljenje s kvetiapihom 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 po navadi pojavili v prvih 3 dneh zdravljenja in so bili pretežno blagi do zmerni. Bolniki, ki se jim pojavi huda 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 kvetiapihom 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.

Kvetiapih 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 kvetiapih, je bil opisan sindrom apneje med spanjem. Kvetiapih 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 kvetiapihom (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 kvetiapihom prekiniti in uvesti ustrezne ukrepe.

Serotoninski sindrom

Sočasna uporaba zdravila Seroquel SR 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-mišično motnjo in/ali gastrointestinalne simptome.

Če obstaja sum na serotoninški 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 SR pojavijo znaki ali simptomi, ki bi lahko bili posledica agranulocitoze ali okužbe (npr. zvišana telesna temperatura, šibkost, letargija ali vnetje žrela). Takšnim bolnikom je treba takoj določiti število belih krvnih celic in absolutno število nevtrofilcev, zlasti če nimajo predispozicijskih dejavnikov.

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 pojavi 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

Kvetiapiin v kliničnih preskušanjih in med uporabo v skladu s Povzetkom glavnih značilnosti zdravila ni bil povezan z dolgotrajnim podaljšanjem 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). Tako kot velja za druga antipsihotična zdravila, 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, ki podaljšujejo interval QT ali hkrati z drugimi nevroleptiki, zlasti pri starejših in 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 dva tedensko, prenehanje zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Starejši bolniki s psihozo, povezano z demenco

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

V randomiziranih, s placebom kontroliranih preskušanjih so v populaciji dementnih bolnikov ob uporabi nekaterih netipičnih 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 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). Kvetiapin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z večjim tveganjem za aspiracijsko pljučnico.

Zaprta črevesa

Zaprta črevesa 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 kvetiapihom, 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 pokazali aditiven učinek po 3 tednih.

Laktoza

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

Natrij

Zdravilo Seroquel SR 50 mg, 150 mg in 200 mg tablete s podaljšanim sproščanjem vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Zdravilo Seroquel SR 300 mg tablete s podaljšanim sproščanjem in Seroquel SR 400 mg tablete s podaljšanim sproščanjem vsebujeta 27 mg natrija na tableto, kar je enako 1,35 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

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 grenivkega 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 prejema induktor jetrnih encimov, se zdravljenje s kvetiapihom lahko začne le, če zdravnik oceni, da so koristi zdravljenja s kvetiapihom večje kot tveganja pri prekinitvi zdravljenja z induktorjem jetrnih encimov. Pomembno je, da je vsaka sprememba v zdravljenju z induktorjem postopna, in če je treba, lahko induktor nadomestimo z zdravilom, ki ne inducira jetrnih encimov (npr. natrijevim valproatom) (glejte poglavje 4.4).

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

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

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

Farmakokinetika litija se pri sočasnem jemanju s kvetiapihom ne spremeni.

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

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

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

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Prvo trimesečje

Zmeren obseg objavljenih podatkov o izpostavljenih nosečnostih (med 300-1000 izidov nosečnosti), vključno s posameznimi poročili in nekaj opazovalnimi študijami, ne kaže povečanega tveganja za pojav malformacij zaradi zdravljenja. Kljub temu dokončnega sklepa, na podlagi vseh podatkov, ki so na voljo, ni mogoče narediti. Študije na živalih so pokazale 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 SR, upošteva se 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 uporabo kvetiapina, je navedena v spodnji preglednici (Preglednica 1) v skladu z obliko, ki jo priporoča *Council for International Organizations of Medical Sciences* (Delovna skupina CIOMS III 1995).

Preglednica 1 Neželeni učinki, povezani z zdravljenjem s kvetiapinom

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti 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)		anafilaktična reakcija ⁵	
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>		hiperprolaktinemija ¹⁵ , znižanje celotnega T ₄ ²⁴ , znižanje prostega T ₄ ²⁴ , znižanje celotnega T ₃ ²⁴ , zvišanje TSH ²⁴	znižanje prostega T ₃ ²⁴ , hipotiroidizem ²¹		neustrezno izločanje antidiuretičnega hormona	
<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		
<i>Psihiatrične motnje</i>		nenormalne sanje in nočne more, samomorilno razmišljanje in samomorilno vedenje ²⁰		somnambilizem in podobne reakcije, npr. govorjenje med spanjem ali s spanjem povezana motnja hranjenja		

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
<i>Bolezni živčevja</i>	omotica ^{4, 16} , zaspanost ^{2, 16} , glavobol, ekstrapiramidni i simptomi ^{1, 21}	dizartrijska	konvulzije ¹ , sindrom nemirnih nog, zaprta (tardivna) diskinezija ^{1, 5} , sinkopa ^{4, 16} , stanje zmedenosti			
<i>Srčne bolezni</i>		tahikardija ⁴ , palpitacije ²³	podaljšanje QT ^{1, 12, 18} bradikardija ³²			kardiomiopatijska, miokarditis
<i>Očesne bolezni</i>		zamegljen vid				
<i>Žilne bolezni</i>		ortostatska hipotenzija ^{4, 16}		venska trombembolija 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 alanin-aminotransferaze (ALT) v serumu ³ , zvišanje gama-GT ³	zvišanje aspartat-aminotransferaze (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, menstrualne motnje		
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	odtegnitveni (prekinitveni) simptomi ^{1, 9}	blaga astenija, periferni edemi, razdražljivost, zvišana telesna temperatura		maligni nevroleptični sindrom ¹ , hipotermija		
<i>Preiskave</i>				zvišanje kreatin-fosfokinaze v krvi ¹⁴		

(1) Glejte poglavje 4.4.

(2) Pojavi se lahko zaspanost, 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 $> 3 \times \text{ULN}$ 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 antagonisti 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 $\geq 126 \text{ mg/dl}$ ($\geq 7,0 \text{ mmol/l}$) ali glukoza v krvi, ki ni izmerjena na tešče, $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 11,1 \text{ mmol/l}$) 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 $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 2,258 \text{ mmol/l}$) (bolniki, stari ≥ 18 let) ali $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1,694 \text{ mmol/l}$) (bolniki, stari < 18 let) vsaj v enem primeru.
- (11) Holesterol $\geq 240 \text{ mg/dl}$ ($\geq 6,2064 \text{ mmol/l}$) (bolniki, stari ≥ 18 let) ali $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($\geq 5,172 \text{ mmol/l}$) (bolniki, stari < 18 let) vsaj v enem primeru. Povečanje LDL holesterola $\geq 30 \text{ mg/dl}$ ($\geq 0,769 \text{ mmol/l}$) je bilo opisano v zelo pogostih primerih. Povprečna sprememba pri bolnikih, ki imajo to povečanje je bila $41,7 \text{ mg/dl}$ ($\geq 1,07 \text{ mmol/l}$).
- (12) Glejte besedilo spodaj.
- (13) Število trombocitov ob vsaj eni meritvi $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$.
- (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 ($> 869,56 \text{ pmol/L}$), $> 30 \mu\text{g/l}$ ($> 1304,34 \text{ pmol/L}$) ženske ob katerem koli času.
- (16) Lahko povzroči padce.
- (17) Holesterol HDL: $< 40 \text{ mg/dl}$ (1025 mmol/l) moški; $< 50 \text{ mg/dl}$ (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 $z > 132 \text{ mmol/l}$ na $\leq 132 \text{ mmol/l}$ 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 $\leq 13 \text{ g/dl}$ ($8,07 \text{ mmol/l}$) pri moških in $\leq 12 \text{ g/dl}$ ($7,45 \text{ mmol/l}$) 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 $-1,50 \text{ g/dl}$.
- (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 T_4 , prostega T_4 , celotnega T_3 in prostega T_3 so opredeljene kot $< 0,8$ -kratna spodnja normalna meja (pmol/l) in sprememba TSH kot $> 5 \text{ mIU/l}$ kadar koli.
- (25) Na podlagi večje pogostnosti bruhanja med starejšimi bolniki (starimi ≥ 65 let).
- (26) Na podlagi spremembe števila nevtrofilcev $z \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ izhodiščno na $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ kadar koli med zdravljenjem in na podlagi bolnikov s hudo nevtropenijo ($< 0,5 \times 10^9/\text{L}$) 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 $> 1 \times 10^9/\text{celic/l}$.
- (28) Na podlagi odklonov od normalnih izhodiščnih vrednosti do potencialno klinično pomembnih vrednost kadar koli v kliničnih preskušanjih. Premiki so opredeljeni kot $\leq 3 \times 10^9/\text{celic/l}$ 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 ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) 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

- 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 kadar koli. Pri manj kot 1 % bolnikov se je koncentracija prolaktina zvišala na $> 100 \mu\text{g/l}$.
- Na podlagi sprememb nad klinično pomembnimi pragi (prirejeno po merilih *National Institutes of Health*) ali zvišanja sistoličnega tlaka $> 20 \text{ mmHg}$ ali diastoličnega tlaka $> 10 \text{ mmHg}$ kadar koli v dveh akutnih (3- do 6-tedenskih) s placebom kontroliranih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih.
- Opomba: Pogostnost se ujema z ugotovljeno pri odraslih, toda pri otrocih in mladostnikih ima lahko drugačne klinične posledice kot pri odraslih.
- 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 kvetiapihom poslabša hipotenzijo.

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

V primeru prevelikega odmerjanja kvetiapina s podaljšanim sproščanjem se v primerjavi s prevelikim odmerjanjem kvetiapina s takojšnjim sproščanjem pojavijo zapoznel vrh sedacije in vrh pulza ter podaljšano okrevanje.

V primeru prevelikega odmerjanja kvetiapina s podaljšanim sproščanjem so poročali o nastanku želodčnih bezoarjev in kot vodilo za nadaljnjo obravnavo bolnikov je priporočljivo opraviti ustrezno diagnostično slikanje. Rutinsko izpiranje želodca morda ne bo učinkovito pri odstranjevanju bezoarja zaradi gumi podobnih, lepljivih lastnosti gmote.

V nekaterih primerih je bila uspešno izvedena endoskopska odstranitev farmakobezoarja.

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 nevrotransmiterskih 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 SR morda pripomore norkvetiapin z zavrtjem NET in delnim agonističnim delovanjem na mestih 5HT_{1A}.

Farmakodinamični učinki

Kvetiapin je aktiven v testih antipsihotičnega delovanja, npr. pogojevanem izogibanju. Blokira tudi delovanje agonistov dopamina (merjeno vedenjsko ali elektrofiziološko) in zvišuje koncentracijo presnovkov dopamina, ki so nevrokemični kazalci blokade receptorjev 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 katepsijo. Kvetiapin je selektiven za limbični sistem; to se kaže po kronični uporabi z depolarizacijsko blokado mezolimbičnih, ne pa nigrostriatnih nevronov, ki vsebujejo dopamin. Pri opicah vrste Cebus, senzibiliziranih s haloperidolom ali naivnih za zdravila, kaže kvetiapin po akutni in kronični uporabi minimalno distonično nagnjenost (glejte poglavje 4.8).

Klinična učinkovitost

Shizofrenija

Učinkovitost zdravila Seroquel SR za zdravljenje shizofrenije so dokazali v enem 6-tedenskem s placebom kontroliranem preskušanju pri bolnikih, ki so izpolnjevali merila za shizofrenijo po DSM-IV, in eni študiji prehoda z zdravila Seroquel na zdravilo Seroquel SR z aktivno kontrolo pri klinično stabilnih ambulantnih bolnikih s shizofrenijo.

Primarna spremenljivka izida v preskušanju, kontroliranem s placebom, je bila sprememba celotnega seštevka po PANSS od izhodišča do končne ocene. Zdravilo Seroquel SR 400 mg na dan, 600 mg na dan in 800 mg na dan je psihotične simptome statistično značilno bolj izboljšalo kot placebo. Učinek 600-mg in 800-mg odmerka je bil večji kot 400-mg odmerka.

V 6-tedenski študiji prehoda z aktivno kontrolo je bila primarna spremenljivka izida delež bolnikov, pri katerih učinkovitost ni bila zadostna, tj. bolnikov, ki so študijo zaradi nezadostne učinkovitosti prekinili ali pri katerih se je celotni seštevka po PANSS v primerjavi z randomizacijo na katerem koli 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 učinkov in povečanja telesne mase.

Bipolarna motnja

Pri zdravljenju zmernih do hudih epizod manije je zdravilo Seroquel v dveh preskušanih monoterapiji po 3 in 12 tednih manične simptome zmanjšalo učinkoviteje kot placebo. Pomemben učinek zdravila Seroquel SR, v primerjavi s placebom, se je ohranil vse do konca 3-tedenskega preskušanja. Zdravilo Seroquel SR so uporabljali v odmerkih od 400 do 800 mg na dan in povprečni odmerek je bil približno 600 mg na dan. Podatki o uporabi zdravila Seroquel v kombinaciji z valproatom ali litijem pri zdravljenju obdobja 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 preskušanih s kvetiapiinom 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 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 kvetiapiin v kombinaciji s stabilizatorji razpoloženja pri bolnikih z maničnimi, depresivnimi ali mešanimi epizodami razpoloženja. Kombinacija s kvetiapiinom je čas do recidiva katere koli motnje razpoloženja (manične, mešane ali depresivne) podaljšala bolj kot monoterapija s stabilizatorji razpoloženja. Kvetiapiin so uporabljali dvakrat na dan v skupnem odmerku od 400 do 800 mg na dan, kot kombinirano terapijo z litijem ali valproatom.

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

V eni dolgoročni študiji (do 2 leti zdravljenja), ki je ocenjevala preprečevanje recidivov pri bolnikih z maničnimi, depresivnimi ali mešanimi razpoloženskimi epizodami, je bil kvetiapiin 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 kvetiapiin, 208 (51 %) v skupini bolnikov, ki je prejela placebo in 95 (26,1 %) v skupini, ki je prejela litij. Pri bolnikih, ki so se odzvali na akutno zdravljenje s kvetiapiinom, rezultati primerjave nadaljevalnega zdravljenja s kvetiapiinom in prehoda na litij kažejo, da prehod na litij ni povezan s podaljšanjem časa do naslednjega recidiva motnje razpoloženja.

Velike depresivne epizode pri veliki depresivni motnji

Dve kratkotrajni (6-tedenski) študiji sta vključili bolnike, ki so se neustrezno odzvali na vsaj en antidepresiv. Zdravilo Seroquel SR 150 mg in 300 mg na dan kot dodatek že potekajočemu antidepresivnemu zdravljenju (amitriptilin, bupropion, citalopram, duloksetin, escitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin ali venlafaksin) je v primerjavi z antidepresivno terapijo samo superiorno zmanjšal depresivne simptome; kot merilo je bilo uporabljeno izboljšanje celotnega

seštevka po MADRS (povprečna sprememba po metodi najmanjših kvadratov 2 do 3,3 točke v primerjavi s placebom).

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

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

V treh od štirih kratkotrajnih (do 8 tednov) študij monoterapije je zdravilo Seroquel SR 50 mg, 150 mg in 300 mg na 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 zdravilo 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 na 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 na dan) superiorna placebo 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 na dan od 1. do 3. dne. Odmerek je bilo mogoče 4. dan povečati na 100 mg na dan, 8. dan na 150 mg na dan in potem do 300 mg na dan, odvisno od kliničnega odziva in prenašanja. Povprečni odmerek zdravila Seroquel SR je bil 160 mg na 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 placebo (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 so med bolniki, ki so prejeli kvetiapin, zabeležili večje deleže ekstrapiramidnih simptomov kot med tistimi, ki so prejeli placebo. 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 MDD je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo zdravila Seroquel SR 5,4 % in med uporabo placeba 3,2 %. V kratkotrajnem, s placebom kontroliranim kliničnem preskušanju monoterapije pri starejših bolnikih z MDD je bila skupna incidenca ekstrapiramidnih simptomov med uporabo zdravila Seroquel SR 9,0 % in med uporabo placeba 2,3 %. Incidenca posameznih neželenih učinkov 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 na 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 %.

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 (manija od 400 do 600 mg na dan, shizofrenija od 400 do 800 mg na dan) v korakih po 100 mg na dan in z uporabo dvakrat ali trikrat na dan.

V študiji manije je bila razlika v povprečni spremembi po metodi najmanjših kvadratov celotnega seštevka YMRS v primerjavi z izhodiščem (učinkovina minus placebo) -5,21 za zdravilo Seroquel 400 mg na dan in -6,56 za zdravilo Seroquel 600 mg na dan. Deleži 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 prejemal kvetiapin.

Dolgoročna varnost

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Kvetiapin se po 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 dinamičnega ravnovesja v plazmi predstavlja ob svojem vrhu 35 % koncentracije, ugotovljene za kvetiapin.

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

Porazdelitev

Približno 83 % kvetiapina se veže na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

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

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

Kvetiapin in več njegovih presnovkov (vključno z norkvetiapinom) *in vitro* rahlo zavirajo delovanje encimov 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4 humanega citokroma P450. *In vitro* je zavrtje CYP opazno le v koncentracijah, ki so približno 5- do 50-krat višje od koncentracij pri človeku, če je zdravilo uporabljeno v odmerkih od 300 do 800 mg 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 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 molarne odmerka prostega kvetiapina in aktivnega humanega plazemskega presnovka norkvetiapina, ki se izloči v urinu, je < 5 %.

Posebne skupine bolnikov

Spol

Farmakokinetika kvetiapina se med moškimi in ženskami ne razlikuje.

Starejši

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

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic se je povprečni plazemski očistek kvetiapina zmanjšal za približno 25 % (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min/1,73 m²), toda individualne vrednosti očistka so bile znotraj območja za 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 (zdravilo 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 zdravilu Seroquel SR pri otrocih in mladostnikih ni informacij.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V vrsti študij genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo* niso ugotovili genotoksičnih učinkov. Pri laboratorijskih živalih so ob klinično pomembni ravni izpostavljenosti 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. (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

mikrokristalna celuloza
natrijev citrat
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
hipromeloza 2208

Obloga

hipromeloza 2910
makrogol 400
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172) (50-, 200- in 300-mg tablete)
rdeči 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, 200 mg, 300 mg in 400 mg tablete</i>	<i>10 tablet</i>	<i>1 pretisni omot po 10 tablet</i>
	<i>30 tablet</i>	<i>3 pretisni omoti po 10 tablet</i>
	<i>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 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

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/99/01407/031-032, 034-038, 040-043, 045-048, 050-053, 055, 060, 062, 064, 066, 068, 073-077

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