**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Serotiapin 25 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Serotiapin 100 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Serotiapin 200 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Serotiapin 300 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Τα δισκία Serotiapin 25mg περιέχουν 25mg quetiapine (ως ημιφουμαρική quetiapine).

Έκδοχο: λακτόζη 15,371mg/δισκίο.

Τα δισκία Serotiapin 100mg περιέχουν 100mg quetiapine (ως ημιφουμαρική quetiapine).

Έκδοχο: λακτόζη 61,484mg/δισκίο.

Τα δισκία Serotiapin 200mg περιέχουν 200mg quetiapine (ως ημιφουμαρική quetiapine).

Έκδοχο: λακτόζη 122,968mg/δισκίο.

Τα δισκία Serotiapin 300mg περιέχουν 300mg quetiapine (ως ημιφουμαρική quetiapine).

Έκδοχο: λακτόζη 184,452mg/δισκίο.

Για την πλήρη λίστα των εκδόχων βλέπε λήμμα 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Τα δισκία Serotiapin 25 mg είναι χρώματος ροζ.

Τα δισκία Serotiapin 100 mg είναι χρώματος κίτρινα.

Τα δισκία Serotiapin 200 mg είναι χρώματος λευκά.

Τα δισκία Serotiapin 300 mg είναι χρώματος λευκά.

**4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Serotiapin ενδείκνυται στη θεραπεία της:

* Σχιζοφρένειας.
* To Serotiapin ενδείκνυται στην θεραπεία της διπολικής διαταραχής:
  + Για τη θεραπεία των μετρίων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων στα πλαίσια της διπολικής διαταραχής
  + Για τη θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων στα πλαίσια της διπολικής διαταραχής
  + Για την πρόληψη της υποτροπής σε ασθενείς με διπολική διαταραχή, σε ασθενείς των οποίων το μανιακό ή το καταθλιπτικό επεισόδιο έχει ανταποκριθεί στη θεραπεία με quetiapine.

**4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Το Serotiapin μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τη λήψη τροφής.

***Ενήλικες:***

**Για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας**

Για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας, το Serotiapin πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Η συνολική ημερήσια δόση για τις τέσσερις πρώτες ημέρες της θεραπείας είναι 50 mg (την 1η ημέρα), 100 mg (την 2η ημέρα), 200 mg (την 3η ημέρα) και 300 mg (την 4η ημέρα).

Από την 4η ημέρα και μετά, η δόση θα πρέπει να εξατομικεύεται εντός του συνήθους αποτελεσματικού εύρους δόσεων, που κυμαίνεται από 300 έως 450 mg/ημέρα. Ανάλογα με την κλινική απόκριση και την ανοχή κάθε ασθενούς, η δόση μπορεί να προσαρμοστεί εντός εύρους από 150 έως 750 mg/ημέρα.

**Για τη θεραπεία των μετρίων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων στη διπολική διαταραχή**

Για τη θεραπεία των μανιακών επεισοδίων που σχετίζονται με διπολική διαταραχή, το Serotiapin πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Η συνολική ημερήσια δόση για τις τέσσερις πρώτες ημέρες της θεραπείας είναι 100mg (την 1η ημέρα), 200 mg (την 2η ημέρα), 300 mg (την 3η ημέρα) και 400 mg (την 4η ημέρα).

Περαιτέρω προσαρμογή της δοσολογίας, μέχρι τα 800 mg / ημέρα την 6η ημέρα, πρέπει να γίνεται με αύξηση της δόσης κατά 200 mg ημερησίως.

Η δόση μπορεί να προσαρμοστεί εντός εύρους από 200 έως 800 mg /ημέρα ανάλογα με την κλινική απόκριση και την ανοχή κάθε ασθενούς. Το σύνηθες αποτελεσματικό εύρος δόσεων κυμαίνεται από 400 έως 800 mg /ημέρα.

**Για τη θεραπεία των καταθλιπτικών επεισοδίων στη διπολική διαταραχή**

Το Serotiapin πρέπει να χορηγείται μία φορά την ημέρα πριν τη βραδινή κατάκλιση. Η συνολική ημερήσια δόση για τις πρώτες τέσσερις ημέρες της θεραπείας είναι 50mg (1η ημέρα), 100mg (2η ημέρα), 200mg (3η ημέρα) και 300mg (4η ημέρα). Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 300mg. Σε κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκε επιπρόσθετο όφελος στην ομάδα που λάμβανε 600mg σε σύγκριση με την ομάδα που λάμβανε 300mg (βλέπε παράγραφο 5.1). Μεμονωμένοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από τη δόση των 600mg. Δόσεις μεγαλύτερες από 300mg πρέπει να αρχίζουν να χορηγούνται από γιατρούς που έχουν εμπειρία στη θεραπεία της διπολικής διαταραχής. Σε μεμονωμένους ασθενείς, σε σχέση με την ανοχή, οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι μπορεί να εξεταστεί μείωση της δόσης σε ένα ελάχιστο 200mg.

**Για την πρόληψη υποτροπής στη διπολική διαταραχή**

Για την πρόληψη υποτροπής μανιακών, μεικτών ή καταθλιπτικών επεισοδίων στη διπολική διαταραχή, ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στην quetiapine για οξεία θεραπεία της διπολικής διαταραχής πρέπει να συνεχίσουν τη θεραπεία στην ίδια δόση. Η δόση μπορεί να προσαρμοστεί ανάλογα με την κλινική απόκριση και ανοχή του κάθε ασθενούς, εντός του εύρους δόσεων, που κυμαίνεται από 300 έως 800mg/ημέρα, χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα. Είναι σημαντικό η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία συντήρησης.

***Ηλικιωμένοι:***

Όπως και με άλλους αντιψυχωσικούς παράγοντες, το Serotiapin πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ηλικιωμένους, ιδιαίτερα κατά την περίοδο της έναρξης της θεραπείας. Ο ρυθμός αύξησης της δόσης ίσως χρειαστεί να είναι πιο αργός και η ημερήσια θεραπευτική δόση μικρότερη αυτής που χορηγείται σε νεότερους ασθενείς, ανάλογα με την κλινική απόκριση και την ανοχή κάθε ασθενούς. Η μέση τιμή κάθαρσης της quetiapine από το πλάσμα ήταν κατά 30 έως 50% μειωμένη στους υπερήλικες, σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια δεν έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς άνω των 65 ετών με καταθλιπτικά επεισόδια, στα πλαίσια διπολικής διαταραχής.

***Παιδιά και έφηβοι:***

Το Serotiapin δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών, λόγω έλλειψης δεδομένων που να υποστηρίζουν τη χρήση σ’ αυτή την ηλικιακή ομάδα. Τα διαθέσιμα στοιχεία από ελεγχόμενες μελέτες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με Serotiapin παρουσιάζονται στα λήμματα 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2.

***Νεφρική ανεπάρκεια:***

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

***Ηπατική ανεπάρκεια:***

Η quetiapine μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ. Συνεπώς το Serotiapin πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή ηπατική ανεπάρκεια, ιδιαίτερα κατά την περίοδο της έναρξης της θεραπείας. Οι ασθενείς με γνωστή ηπατική ανεπάρκεια θα πρέπει να ξεκινούν με 25mg την ημέρα. Η δόση πρέπει να αυξάνεται κατά 25 έως 50mg την ημέρα μέχρι την επίτευξη αποτελεσματικής δοσολογίας, ανάλογα με την ανοχή κάθε ασθενούς.

**4.3. Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στο δραστικό συστατικό ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του προϊόντος.

Η σύγχρονη χορήγηση με αναστολείς του ισοενζύμου 3A4 του κυτοχρώματος P450, όπως αναστολείς της HIV-πρωτεάσης, αντιμυκητιασικοί παράγοντες της ομάδας των αζολών, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη και νεφαζοδόνη αντενδείκνυται (βλ. επίσης λήμμα 4.5).

**4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

***Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 10 έως 17 ετών)***

Το Serotiapin δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών, λόγω έλλειψης δεδομένων που να υποστηρίζουν τη χρήση σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι επιπλέον του γνωστού προφίλ ασφάλειας που έχει προσδιοριστεί σε ενήλικες (βλέπε λήμμα 4.8), συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε παιδιά και εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες (αυξημένη όρεξη, αυξήσεις στην προλακτίνη του ορού και εξωπυραμιδικά συμπτώματα) και μία διαπιστώθηκε ότι δεν έχει παρατηρηθεί σε μελέτες ενηλίκων (αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση). Επίσης, έχουν παρατηρηθεί μεταβολές στις εξετάσεις της λειτουργίας του θυρεοειδούς σε παιδιά και εφήβους.

Επιπλέον, οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην ασφάλεια της θεραπείας στην ανάπτυξη και ωρίμανση δεν έχουν μελετηθεί πέραν των 26 εβδομάδων. Οι μακροχρόνιες επιπτώσεις στην γνωσιακή και συμπεριφορική ανάπτυξη δεν είναι γνωστές.

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες σε παιδιά και έφηβους ασθενείς υπό θεραπεία η quetiapine, συσχετίσθηκε με μια αυξημένη εμφάνιση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων (EPS) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς υπό θεραπεία για σχιζοφρένεια και διπολική μανία (βλέπε λήμμα 4.8).

**Αυτοκτονία/αυτοκτονικός ιδεασμός ή κλινική επιδείνωση**

Η κατάθλιψη στη διπολική διαταραχή σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για αυτοκτονικό ιδεασμό, αυτοτραυματισμό και αυτοκτονία (περιστατικά που σχετίζονται με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός εμμένει μέχρι να υπάρξει σημαντική βελτίωση. Καθώς η βελτίωση μπορεί να μην παρουσιαστεί τις πρώτες λίγες ή περισσότερες εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά μέχρι να υπάρξει τέτοια βελτίωση. Σύμφωνα με την κλινική εμπειρία, ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί στα πρώτα στάδια της βελτίωσης.

Σε κλινικές μελέτες ασθενών με μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο σε διπολική διαταραχή παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος περιστατικών σχετιζόμενων με αυτοκτονία σε νεαρούς ενήλικες ασθενείς κάτω των 25 ετών στους οποίους χορηγήθηκε quetiapine σε σύγκριση με αυτούς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (3,0% έναντι 0%, αντίστοιχα).

Επιπλέον, οι γιατροί πρέπει να εξετάσουν τον πιθανό κίνδυνο επεισοδίων που σχετίζονται με αυτοκτονία μετά από απότομη διακοπή της θεραπείας με quetiapine, λόγω των γνωστών παραγόντων κινδύνου της υπό θεραπείας ασθένειας.

***Υπνηλία***

Η θεραπεία με quetiapine συσχετίστηκε με υπνηλία και σχετικά συμπτώματα, όπως καταστολή (βλ. λήμμα 4.8). Σε κλινικές μελέτες για τη θεραπεία των ασθενών με διπολική κατάθλιψη, η έναρξη ήταν συνήθως μέσα στις 3 πρώτες ημέρες θεραπείας και ήταν κυρίως ήπιας έως μέτριας έντασης. Ασθενείς με διπολική κατάθλιψη που βιώνουν έντονη υπνηλία μπορεί να χρειάζονται πιο συχνή επικοινωνία για τουλάχιστον 2 εβδομάδες από την έναρξη της υπνηλίας ή μέχρι να βελτιωθούν τα συμπτώματα και μπορεί να εξεταστεί διακοπή της θεραπείας.

***Καρδιαγγειακό:***

Το Serotiapin πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, αγγειοεγκεφαλική νόσο ή άλλες καταστάσεις με προδιάθεση για υπόταση. Η quetiapine μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση, ιδιαίτερα κατά την περίοδο έναρξης της θεραπείας και κατά την περίοδο αύξηση της δόσης και επομένως θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόση ή της περισσότερο βαθμιαίας αύξησης, εάν συμβεί κάτι τέτοιο.

***Σπασμοί:***

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, δεν υπήρξε καμία διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης σπασμών σε ασθενείς που έλαβαν Serotiapin ή εικονικό φάρμακο. Όπως και με άλλα αντιψυχωσικά, συνιστάται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων (βλ. λήμμα 4.8).

***Εξωπυραμιδικά συμπτώματα:***

Σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ενήλικες ασθενείς η quetiapine συσχετίστηκε με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν για μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια σε διπολική διαταραχή (βλ. λήμμα 4.8).

***Όψιμη δυσκινησία:***

Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας, θα πρέπει να εξεταστεί η μείωση της δόσης ή η διακοπή του Serotiapin. Τα συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας μπορεί να χειροτερέψουν ή να εμφανισθούν μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. λήμμα 4.8).

***Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο:***

Το κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο έχει συσχετισθεί με την αντιψυχωσική θεραπεία συμπεριλαμβανομένου του Serotiapin (βλ. λήμμα 4.8). Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν υπερθερμία, μεταβολή της νοητικής κατάστασης, μυϊκή δυσκαμψία, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος και αυξημένα επίπεδα κρεατινο - φωσφοκινάσης. Σε μια τέτοια περίπτωση, το Serotiapin πρέπει να διακόπτεται και να παρέχεται η κατάλληλη ιατρική περίθαλψη.

***Σοβαρή ουδετεροπενία:***

Σε κλινικές μελέτες με quetiapine έχει αναφερθεί σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων <0,5x109/L), με συχνότητα εμφάνισης ασυνήθη. Οι περισσότερες περιπτώσεις σοβαρής ουδετεροπενίας ενεμφανίσθησαν μέσα σε λίγους μήνες από την έναρξη της θεραπείας με quetiapine.

Δεν υπάρχει εμφανής συσχέτιση με τη δόση. Με βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, η λευκοπενία και/ή η ουδετεροπενία υποχωρούν μετά τη διακοπή της θεραπείας με Serotiapin. Πιθανοί παράγοντες κινδύνου για ουδετεροπενία αποτελούν προϋπάρχων χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων (WBC) και ιστορικό φαρμακοεπαγώμενης ουδετεροπενίας. Η quetiapine

θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με αριθμό ουδετερόφιλων <1,0 x 109/L. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και να ελέγχεται ο αριθμός ουδετερόφιλων (μέχρι να υπερβούν τον αριθμό <1,5 x 109/L). (Βλέπε λήμμα 5.1).

**Αλληλεπιδράσεις:**

Βλέπε επίσης 4.5

Η συγχορήγηση Serotiapin με έναν ισχυρό επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων, όπως η καρβαμαζεπίνη ή η φαινυτοΐνη, μειώνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της quetiapine στο πλάσμα και μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Serotiapin. Σε ασθενείς που λαμβάνουν έναν επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων, η έναρξη της θεραπείας με Serotiapin πρέπει να γίνεται μόνον όταν ο γιατρός εκτιμήσει ότι το όφελος της θεραπείας με Serotiapin υπερισχύει του κινδύνου από τη διακοπή του επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων. Είναι σημαντικό, οποιαδήποτε αλλαγή στη θεραπεία με τον επαγωγέα, να γίνεται σταδιακά και εφόσον απαιτείται, να αντικαθίσταται από έναν μη-επαγωγέα (π.χ. βαλπροϊκό νάτριο).

***Σωματικό βάρος***

Πρόσληψη σωματικού βάρους έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με quetiapine και πρέπει να παρακολουθούνται και να ελέγχονται όπως ενδείκνυται κλινικά σύμφωνα με τις αντιψυχωσικές κατευθυντήριες οδηγίες που ακολουθούνται (βλ. λήμματα 4.8 και 5.1).

***Υπεργλυκαιμία***

Έχει σπάνια αναφερθεί υπεργλυκαιμία και/ή ανάπτυξη ή επιδείνωση του διαβήτη που περιστασιακά συνδέεται με κετοξέωση ή κώμα, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανατηφόρων περιπτώσεων (βλ. λήμμα 4.8). Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί προηγούμενη αύξηση του σωματικού βάρους που μπορεί να είναι προδιαθεσικός παράγοντας. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με τις αντιψυχωσικές κατευθυντήριες οδηγίες που ακολουθούνται. Ασθενείς υπό θεραπεία με οποιοδήποτε αντιψυχωσικό παράγοντα συμπεριλαμβανομένης της quetiapine, πρέπει να παρατηρούνται για σημεία και συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (όπως πολυδιψία, πολυουρία, πολυφαγία και αδυναμία) και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή με παράγοντες κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για επιδείνωση του ελέγχου γλυκόζης. Το σωματικό βάρος πρέπει να παρακολουθείται τακτικά.

***Λιπίδια***

Σε κλινικές μελέτες με quetiapine παρατηρήθηκε αύξηση των τριγλυκεριδίων, της LDL και της ολικής χοληστερόλης και μείωση της HDL χοληστερόλης (βλ. λήμμα 4.8). Οι μεταβολές των λιπιδίων πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

***Μεταβολικός κίνδυνος***

Με δεδομένες τις μεταβολές στο βάρος, τη γλυκόζη αίματος (βλέπε υπεργλυκαιμία) και τα λιπίδια που έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες, μπορεί να υπάρξει επιδείνωση στο μεταβολικό προφίλ κινδύνου σε μεμονωμένους ασθενείς, η οποία πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως ενδείκνυται κλινικά (βλέπε επίσης παράγραφο 4.8).

***Παράταση του QT διαστήματος***

Στις κλινικές δοκιμές και κατά την χρήση σύμφωνα με την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, η quetiapine δεν συσχετίσθηκε με μόνιμη αύξηση στα απόλυτα QT διαστήματα. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος έχει αναφερθεί παράταση του διαστήματος QT με την quetiapine σε θεραπευτικές δόσεις (βλέπε λήμμα 4.8) και σε υπερδοσολογία (βλέπε λήμμα 4.9). Όπως και με άλλα αντιψυχωτικά, απαιτείται προσοχή όταν η quetiapine συγχορηγείται σε ασθενείς με καρδιοαγγειακές νόσους ή οικογενειακό ιστορικό παράτασης του QT διαστήματος. Επίσης, απαιτείται προσοχή όταν η quetiapine συγχορηγείται είτε με φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το QT διάστημα, ή με νευροληπτικά, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο παράτασης QT διαστήματος, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή υπερτροφία, υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαιμία (βλέπε λήμμα 4.5).

***Διακοπή***

Μετά την απότομη διακοπή της quetiapine, έχουν αναφερθεί οξέα στερητικά συμπτώματα όπως αϋπνία, ναυτία, κεφαλαλγία, διάρροια, έμετος, ζάλη και ευερεθιστότητα. Συνιστάται σταδιακή διακοπή για περίοδο τουλάχιστον μίας έως δύο εβδομάδων (βλέπε λήμμα 4.8).

***Ηλικιωμένοι ασθενείς με ψύχωση - σχετιζόμενη με άνοια***

Το Serotiapin δεν είναι εγκεκριμένο για την θεραπεία των ασθενών με ψύχωση-σχετιζόμενη με άνοια.

Παρατηρήθηκε περίπου τριπλάσια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τα εγκεφαλικά αγγεία σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με άνοια με ορισμένα άτυπα αντιψυχωσικά. Ο μηχανισμός αυτής της αύξησης του κινδύνου δεν είναι γνωστός. Δεν μπορεί να αποκλειστεί αύξηση του κινδύνου για άλλα αντιψυχωσικά ή άλλες ομάδες ασθενών. Το Serotiapin πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς, με παράγοντες υψηλού κινδύνου για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

Σε μια μετα-ανάλυση άτυπων αντιψυχωτικών φαρμάκων, αναφέρθηκε ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς με ψύχωση – σχετιζόμενη με άνοια έχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες διάρκειας 10 εβδομάδων, για το quetiapine, στον ίδιο πληθυσμό ασθενών (n=710, μέση ηλικία: 83 χρόνια, εύρος: 56-99 έτη), η θνησιμότητα στους ασθενείς που έλαβαν quetiapine ήταν 5,5% έναντι 3,2% στην ομάδα του εικονικού φάρμακο. Οι ασθενείς σε αυτές τις μελέτες απεβίωσαν διάφορες αιτίες οι οποίες θεωρούνται αναμενόμενες σε αυτόν τον πληθυσμό. Τα στοιχεία αυτά δεν τεκμηριώνουν αιτιολογική σχέση μεταξύ της θεραπείας με Serotiapin και θανάτου σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια.

**Δυσφαγία**

Με την quetiapine έχει αναφερθεί δυσφαγία (βλ. λήμμα 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες). Η quetiapine πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κίνδυνο για πνευμονία από εισρόφηση.

***Λακτόζη***

Τα δισκία του Serotiapin περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης Lapp ή κακής δυσαπορρόφησης γλυκόζης – γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

***Φλεβική θρομβοεμβολή***

Περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά φάρμακα. Καθώς οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιψυχωσικά, συχνά εμφανίζουν επίκτητους παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή, όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής θα πρέπει να αναγνωρίζονται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Serotiapin και να λαμβάνονται προστατευτικά μέτρα.

***Πρόσθετες πληροφορίες***

Τα στοιχεία σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση του Serotiapin με divalproex ή λίθιο σε οξέα μέτρια έως σοβαρά μανιακά επεισόδια είναι περιορισμένα. Ωστόσο, η θεραπεία συγχορήγησης ήταν καλά ανεκτή (βλ. λήμμα 4.8 και 5.1). Τα στοιχεία έδειξαν αθροιστική δράση την 3η εβδομάδα.

**4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Λαμβάνοντας υπόψη τις κύριες επιδράσεις της quetiapine στο κεντρικό νευρικό σύστημα, το Serotiapin θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με άλλα κεντρικώς δρώντα φάρμακα και με αλκοόλ.

Το ένζυμο CYP3A4 του κυτοχρώματος P450 είναι πρωτίστως υπεύθυνο για το μεταβολισμό της quetiapine μέσω του κυτοχρώματος P450. Σε μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση quetiapine (σε δοσολογία των 25 mg) με κετοκοναζόλη, που είναι αναστολέας του CYP3A4, προκάλεσε αύξηση 5 έως 8 φορές του εμβαδού της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη AUC για την quetiapine. Βάσει αυτών, η λήψη quetiapine μαζί με αναστολείς του ενζύμου CYP3A4 αντενδείκνυται. Επίσης δε συνιστάται η κατανάλωση χυμού γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με quetiapine.

Σε μία μελέτη πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς, για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής της quetiapine χορηγούμενης πριν και κατά τη διάρκεια θεραπείας με καρβαμαζεπίνη (έναν γνωστό επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων), παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της κάθαρσης της quetiapine κατά την συγχορήγηση της με καρβαμαζεπίνη. Συνέπεια της αύξησης αυτής της κάθαρσης αποτέλεσε η μείωση της συστηματικής συγκέντρωσης στην quetiapine κατά μέσο όρο σε ποσοστό 13% (όπως υπολογίζεται από το εμβαδόν της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC)), σε σχέση με τη συγκέντρωση της quetiapine όταν χορηγείται μόνη της, ενώ σε κάποιους ασθενείς παρατηρήθηκε ακόμα μεγαλύτερο ποσοστό μείωσης. Λόγω αυτής της αλληλεπίδρασης, μπορεί να υπάρξουν μικρότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, και να επηρεαστεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Serotiapin.

Η συγχορήγηση quetiapine και φαινυτοΐνης, (άλλος επαγωγέας των μικροσωμιακών ενζύμων), προκάλεσε μεγάλη αύξηση στην κάθαρση της quetiapine, σε ποσοστό περίπου 450%. Σε ασθενείς, που λαμβάνουν έναν επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων, η έναρξη της θεραπείας με Serotiapin πρέπει να γίνεται μόνον όταν ο γιατρός εκτιμήσει ότι το όφελος από τη θεραπεία με Serotiapin υπερισχύει του κινδύνου από τη διακοπή του επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων. Είναι σημαντικό, οποιαδήποτε αλλαγή της αγωγής με τον επαγωγέα, να γίνεται σταδιακά και αν απαιτείται, να αντικαθίσταται από έναν μη-επαγωγέα (π.χ. βαλπροϊκό νάτριο) (βλ. επίσης 4.4).

Η φαρμακοκινητική της quetiapine δεν μεταβλήθηκε σημαντικά με τη συγχορήγηση των αντικαταθλιπτικών ιμιπραμίνη (γνωστού αναστολέα CYP2D6) ή φλουοξετίνη (γνωστού αναστολέα των CYP3A4 και CYP2D6).

Η φαρμακοκινητική της quetiapine δεν μεταβλήθηκε σημαντικά με τη συγχορήγηση των αντιψυχωσικών ρισπεριδόνη ή αλοπεριδόλη. Ωστόσο, η συγχορήγηση Serotiapin και θειοριδαζίνης προκάλεσε αύξηση στην κάθαρση της quetiapine περίπου κατά 70%.

Η φαρμακοκινητική της quetiapine δεν μεταβλήθηκε μετά από συγχορήγηση σιμετιδίνης.

Η φαρμακοκινητική του λιθίου δεν μεταβλήθηκε όταν συγχορηγήθηκε με Serotiapin.

Η φαρμακοκινητική του βαλπροϊκού νατρίου και του Serotiapin δεν μεταβλήθηκε σε κλινικά σημαντικό βαθμό όταν αυτά συγχορηγήθηκαν.

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης με τα συνήθως χρησιμοποιούμενα καρδιαγγειακά φάρμακα.

Απαιτείται προσοχή όταν η quetiapine συγχορηγείται με φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν ηλεκτρολυτικές διαταραχές ή ότι αυξάνουν το QT διάστημα.

**4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της quetiapine κατά τη διάρκεια της κύησης στον άνθρωπο δεν έχουν ακόμη επιβεβαιωθεί. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν ενδείξεις βλάβης σε μελέτες σε ζώα, αν και δεν έχουν εξεταστεί οι πιθανές επιδράσεις στους οφθαλμούς των εμβρύων. Συνεπώς, το Serotiapin θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, μόνο εάν τα οφέλη δικαιολογούν τους πιθανούς κινδύνους. Σε κυήσεις όπου χορηγήθηκε Serotiapin παρατηρήθηκαν συμπτώματα στερητικού συνδρόμου στα νεογνά.

Ο βαθμός απέκκρισης της quetiapine στο ανθρώπινο γάλα είναι άγνωστος. Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες που θηλάζουν να αποφεύγουν το θηλασμό όταν λαμβάνουν Serotiapin.

**4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεδομένων των κύριων επιδράσεών της στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η quetiapine μπορεί να έχει επιπτώσεις σε δραστηριότητες που απαιτούν νοητική εγρήγορση. Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανήματα μέχρι να γίνει γνωστή η ευαισθησία του κάθε ατόμου στο φάρμακο.

**4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με Serotiapin είναι υπνηλία, ζάλη, ξηροστομία, ελαφρά αδυναμία, δυσκοιλιότητα, ταχυκαρδία, ορθοστατική υπόταση και δυσπεψία.

Όπως και με άλλα αντιψυχωσικά, αύξηση βάρους, συγκοπή, κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο, λευκοπενία, ουδετεροπενία και περιφερικό οίδημα έχουν συσχετισθεί με Serotiapin.

Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών με Serotiapin ταξινομούνται στον ακόλουθο πίνακα σύμφωνα με το υπόδειγμα που συστήνεται από το Συμβούλιο Διεθνών Οργανισμών Ιατρικών Επιστημών (CIOMS III Working Group; 1995):

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών κατατάσσονται σύμφωνα με τα ακόλουθα: Πολύ συχνές (≥1/10), συνήθεις (≥1/100, <1/10), ασυνήθεις (≥1/1.000, **<**1/100), σπάνιες (≥1/10.000, **<**1/1.000), πολύ σπάνιες (**<**1/10.000)

| *Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος* | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Συνήθεις :* | Λευκοπενία 1 | | | | |
| *Ασυνήθεις:*  *Άγνωστες:* | Ηωσινοφιλία, θρομβοκυτταροπενία,  Ουδετεροπενία 1 | | | | |
|  |  | | | | |
| *Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος* | | | | | |
| *Ασυνήθεις:* | Υπερευαισθησία | | | | |
| *Πολύ σπάνιες:* | Αναφυλακτική αντίδραση6 | | | | |
| *Ενδοκρινολογικές διαταραχές* | | |  | | |
| Συ*νήθεις:*  *Πολύ σπάνιες:* | | Υπερπρολακτιναιμία16  Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης | | | | |
| *Μεταβολικές διαταραχές και διαταραχές θρέψης* | | | | | |
| Συ*νήθεις:* | Αυξημένη όρεξη | | | | |
| Ασυνήθεις: | Υπονατριαιμία20 | | | | |
| *Πολύ σπάνιες:* | Σακχαρώδης διαβήτης 1, 5,6 | | | | |
| *Ψυχιατρικές διαταραχές* | | | | | |
| Συ*νήθεις:* | | Μη φυσιολογικά όνειρα και εφιάλτες, | | | | |
| *Διαταραχές νευρικού συστήματος* | | | | | |
| *Πολύ συχνές:* | Ζάλη 4,17, υπνηλία 2,17, κεφαλαγλία | | | |  |
| Συ*νήθεις:* | Συγκοπή 4,17, Εξωπυραμιδικά συμπτώματα1, 13 Δυσαρθρία | | | |  |
| *Ασυνήθεις:* | Σπασμοί 1, Σύνδρομο ανήσυχων ποδών, Όψιμη δυσκινησία1,6 | | | | |
|  | |  | | | | |
| *Καρδιακές διαταραχές* | | | | | |
| *Συνήθεις:* | Ταχυκαρδία 4 | | | |
| *Οφθαλμικές διαταραχές*  *Συνήθεις Θάμβος οράσεως* | | | |  | |
| *Αγγειακές διαταραχές* | | | | | |
| *Συνήθεις*  *Σπάνιες* | Ορθοστατική υπόταση 4,17  Φλεβική Θρομβοεμβολή | | | |  |
| *Διαταραχές του Αναπνευστικού συστήματος, του μεσοθωρακίου και της θωρακικής χώρας* | | | | | |
| *Συνήθεις* | Ρινίτιδα | | | |  |
| *Γαστρεντερικές διαταραχές* | | | | | |
| *Πολύ Συχνές:*  *Συνήθεις:*  *Ασυνήθεις:* | Ξηροστομία,  Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία  Δυσφαγία8 | | | |  |
| *Διαταραχές ήπατος-χοληφόρων* | | | | | |
| *Σπάνιες:*  *Πολύ σπάνιες:* | Ίκτερος 6  Ηπατίτιδα 6 | | | |  |

*Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού*

*Πολύ σπάνιες:* Αγγειοοίδημα6, Σύνδρομο Stevens-Johnson6

*Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού*

*Πολύ σπάνιες:* Ραβδομυόλυση

*Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος και μαστών*

*Ασυνήθεις:* Σεξουαλική δυσλειτουργία

*Σπάνιες:* Πριαπισμός, γαλακτόρροια, οίδημα μαστών, εμμηνορρυσιακή διαταραχή

*Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης*

| *Πολύ συχνές*  *Συνήθεις* | Σύμπτωμα στέρησης (διακοπής) 1,10  Ελαφρά αδυναμία, περιφερικό οίδημα, ευερεθιστότητα | |
| --- | --- | --- |
| *Σπάνιες:* | Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο 1 | |
|  |  | |
| *Εργαστηριακές*  *Πολύ συχνές:* Αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων του ορού**11**  Αύξηση της ολικής χοληστερόλης (κυρίως της LDL χοληστερόλης) **12**  Μείωση της HDLχοληστερόλης18 Αύξηση του βάρους 9  *Συνήθεις:* Αύξηση των τρανσαμινασών του ορού (ALT, AST)3, μείωση του αριθμού των ουδετερόφιλων, αύξηση της γλυκόζης αίματος σε υπεργλυκαιμικά επίπεδα7  *Ασυνήθεις:* Αύξηση των επιπέδων της γ –GT3. Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων14 παράταση του διαστήματος QT1,13,19  *Σπάνιες:* Αύξηση της φωσφοκινάσης της κρεατινίνης15 στο αίμα | | |
|  | |  |

1. Βλέπε λήμμα 4.4.
2. Μπορεί να εμφανισθεί υπνηλία, συνήθως κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες της θεραπείας, που γενικά υποχωρεί με τη συνέχιση της χορήγησης του Serotiapin.
3. Ασυμπτωματική αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών του ορού (ALT, AST) ή των επιπέδων της γ-GT , έχει παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε quetiapine . Αυτές οι αυξήσεις ήταν συνήθως αναστρέψιμες με τη συνέχιση της θεραπείας με quetiapine.
4. Όπως με άλλα αντιψυχωσικά που αποκλείουν τους α1- αδρενεργικούς υποδοχείς, το Serotiapin μπορεί γενικά να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση, σε συνδυασμό με ζάλη, ταχυκαρδία και, σε ορισμένους ασθενείς, συγκοπή, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας. (βλέπε 4.4).
5. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί επιδείνωση προϋπάρχοντος διαβήτη.
6. Ο υπολογισμός της συχνότητας αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίστηκε μόνο στα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.
7. Γλυκόζη αίματος νηστείας ≥126mg/dL (≥7.0 mmol/l) ή γλυκόζη αίματος άνευ νηστείας ≥200mg/dL (≥11.1 mmol/l) σε μια τουλάχιστον περίπτωση.
8. Αύξηση στην αναλογία της δυσφαγίας με Serotiapin έναντι του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες σε διπολική κατάθλιψη.
9. Βάσει > 7% αύξηση του σωματικού βάρους από την έναρξη. Εμφανίζεται στους ενήλικες κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας.
10. Σε οξείες κλινικές μελέτες μονοθεραπείας ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο οι οποίες αξιολόγησαν τα συμπτώματα διακοπής, τα ακόλουθα συμπτώματα στέρησης παρατηρήθηκαν πιο συχνά: αϋπνία, ναυτία, κεφαλαλγία, διάρροια, εμετός, ζάλη, και ευερεθιστότητα. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των αντιδράσεων μειώθηκε σημαντικά 1 εβδομάδα μετά τη διακοπή
11. Τριγλυκερίδια ≥ 200mg/dL (≥ 2,258 mmol / L) (ασθενείς > 18 ετών) ή ≥ 150mg/dL (≥ 1,694 mmol / L) (ασθενείς < 18 ετών) τουλάχιστον σε μία περίπτωση.
12. Χοληστερόλη ≥ 240mg/dL (≥ 6,2064 mmol / L) (ασθενείς > 18 ετών) ή ≥ 200mg/dL (≥ 5,172 mmol / L) (ασθενείς < 18 ετών) τουλάχιστον σε μία περίπτωση. Έχει πολύ συχνά παρατηρηθεί αύξηση της LDL χοληστερόλης ≥ 30 mg /dL (≥ 0,769 mmol / L). Η μέση μεταβολή ανάμεσα στους ασθενείς που παρουσίασαν αυτή την αύξηση ήταν 41,7 mg / dL (≥ 1,07 mmol / L).
13. Βλέπε κείμενο παρακάτω
14. Αιμοπετάλια ≤ 100 x 109 / L τουλάχιστον σε μία περίπτωση.
15. Βάσει αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών σε κλινικές μελέτες όπου η αύξηση της φωσφοκινάσης της κρεατινινής στο αίμα δεν σχετίζεται με κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο.
16. Επίπεδα προλακτίνης (ασθενείς >των 18 ετών): >20 μg / L ( >869,56 pmol / L) άρρενες, > 30 μg / L (> 1304,34 pmol / L) γυναίκες, σε οποιαδήποτε στιγμή.
17. Μπορεί να οδηγήσει σε πτώσεις.
18. HDL χοληστερόλη: <40 mg / dL (1,025 mmol / L) άνδρες, <50 mg / dL (1,282 mmol / L) γυναίκες, σε οποιαδήποτε στιγμή.
19. Συχνότητα εμφάνισης ασθενών που είχαν μεταβολή του QTc από <450 msec σε ≥ 450 msec με αύξηση ≥ 30 msec. Σε μελέτες quetiapine ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο , η μέση μεταβολή και η συχνότητα εμφάνισης των ασθενών που είχαν μεταβολή σε κλινικά σημαντικό επίπεδο είναι παρόμοια ανάμεσα στην quetiapine και το εικονικό φάρμακο.
20. Μετατροπή από >132mmol/L σε < 132mmol/L τουλάχιστον σε μία περίπτωση.

Περιστατικά παράτασης του QT διαστήματος, κοιλιακής αρρυθμίας, αιφνίδιου μη αναμενόμενου θανάτου, καρδιακής ανακοπής και κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) έχουν αναφερθεί μετά από χρήση νευροληπτικών και θεωρούνται αποτελέσματα της κατηγορίας αυτής των φαρμάκων (class effects).

Σε βραχυχρόνιες κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο στη σχιζοφρένια και στη διπολική μανία η συνολική συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν παρόμοια με το εικονικό φάρμακο (σχιζοφρένεια: 7,8% για τη quetiapine και 8.0% για το εικονικό φάρμακο, διπολική μανία:11,2% για τη quetiapine και 11.4% για το εικονικό φάρμακο). Σε βραχυχρόνιες κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο στη διπολική κατάθλιψη η συνολική συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν 8,9% για τη quetiapine σε σύγκριση με 3,8% για το εικονικό φάρμακο, παρόλο που η συχνότητα εμφάνισης των εξατομικευμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ. ακαθησία, εξωπυραμιδική διαταραχή, τρόμος, δυσκινησία, δυστονία, ανησυχία, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, ψυχοκινητική ανησυχία και μυϊκή δυσκαμψία) ήταν γενικά χαμηλή και δεν ξεπερνούσε το 4% σε οποιαδήποτε ομάδα θεραπείας.

Η θεραπεία με quetiapine συσχετίσθηκε με μικρές δοσοεξαρτώμενες μειώσεις στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών, κυρίως της ολικής Τ4 και της ελεύθερης Τ4. Η μείωση της ολικής και της ελεύθερης Τ4 ήταν μέγιστη κατά τις πρώτες 2 έως 4 εβδομάδες της θεραπείας με quetiapine, χωρίς περαιτέρω μείωση κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας. Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις, η διακοπή της θεραπείας με quetiapine συνοδευόταν από αντιστροφή των επιδράσεων στην ολική και την ελεύθερη Τ4 ανεξάρτητα από τη διάρκεια της θεραπείας. Μικρότερες μειώσεις στην ολική Τ3 και της αντίστροφης Τ3 έχουν παρατηρηθεί μόνο στις υψηλές δόσεις. Τα επίπεδα της TBG δεν μεταβλήθηκαν, και γενικά, δεν παρατηρήθηκε η αντίστοιχη αύξηση στη τιμή της TSH, χωρίς ενδείξεις ότι το Serotiapin μπορεί να προκαλέσει κλινικά αξιόλογο υποθυρεοειδισμό.

**Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 10 έως 17 ετών)**

Οι ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω για τους ενήλικες πρέπει να ληφθούν υπ’ όψη και για τα παιδιά και τους εφήβους. Ο ακόλουθος πίνακας συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται σε μεγαλύτερη κατηγορία συχνότητας σε παιδιά και εφήβους ασθενείς (ηλικίας 10-17 ετών) από ότι στον ενήλικο πληθυσμό ή τις ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν έχουν παρατηρηθεί στον ενήλικο πληθυσμό.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών κατατάσσονται σύμφωνα με τα ακόλουθα: Πολύ συχνές (≥1/10), συνήθεις (≥1/100, <1/10), ασυνήθεις (≥1/1.000, **<**1/100), σπάνιες (≥1/10.000, **<**1/1.000), πολύ σπάνιες (**<**1/10.000)

*Μεταβολικές διαταραχές και διαταραχές θρέψης*

Πολύ συχνές: αυξημένη όρεξη

*Εργαστηριακές*

Πολύ συχνές: αυξήσεις στην προλακτίνη1, αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση2

*Διαταραχές νευρικού συστήματος*

Πολύ συχνές: εξωπυραμιδικά συμπτώματα3

*Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης*

Συχνές: Ευερεθιστότητα4

1. Επίπεδα προλακτίνης (ασθενείς <18 ετών): >20ug/L (>869.56 pmol/L) άντρες, >26ug/L (>1130,428 pmol/L) γυναίκες οποιαδήποτε στιγμή. Λιγότερο από 1% των ασθενών είχε μία αύξηση των επιπέδων προλακτίνης >100ug/L.
2. Βάσει μεταβολών άνω του κλινικώς σημαντικού ορίου (προσαρμοσμένο από τα κριτήρια των Εθνικών Ιδρυμάτων Υγείας) ή αυξήσεων >20mmHg για συστολική ή >10mmHg για διαστολική αρτηριακή πίεση οποιαδήποτε στιγμή σε δύο μελέτες οξείας φάσης (3-6 εβδομάδων) ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε παιδιά και εφήβους.
3. Βλ. 5.1
4. Σημείωση: Η συχνότητα είναι σε συμφωνία με αυτήν που παρατηρείται σε ενήλικες, αλλά η ευερεθιστότητα μπορεί να συνδέεται με διαφορετικές κλινικές επιπτώσεις σε παιδιά και εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες.

**4.9. Υπερδοσολογία**

Θανατηφόρα έκβαση αναφέρθηκε σε κλινικές μελέτες μετά από οξεία υπερδοσολογία με 13,6g quetiapine και μετά την κυκλοφορία σε δόσεις χαμηλές ως 6g του quetiapine μόνο. Ωστόσο, αναφέρθηκε επίσης επιβίωση μετά από οξεία υπερδοσολογία μέχρι 30g quetiapine.

Με βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν πολύ σπάνιες αναφορές υπερδοσολογίας μόνο με quetiapine που είχαν σαν συνέπεια θάνατο ή κώμα ή παράταση του διαστήματος QT.

Ασθενείς με προϋπάρχουσα σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο ενδέχεται να αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο από την επίδραση της υπερδοσολογίας (βλ. λήμμα 4.4 καρδιαγγειακό).

Γενικά, τα σημεία και τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν είναι αυτά που προκύπτουν από υπερβολική αντίδραση στις γνωστές φαρμακολογικές δράσεις του φαρμάκου, π.χ. λήθαργος και καταστολή, ταχυκαρδία και υπόταση.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την quetiapine. Σε περιπτώσεις σοβαρών συμπτωμάτων, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εμπλοκής και άλλων συγχορηγούμενων φαρμάκων και συνιστάται η λήψη μέτρων εντατικής παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένης της επίτευξης και διατήρησης ανοικτών των αεραγωγών, της εξασφάλισης επαρκούς οξυγόνωσης και αερισμού και της παρακολούθησης και υποστήριξης του καρδιαγγειακού συστήματος.

Παρόλο που δεν έχει διερευνηθεί η επίδραση από την παρεμπόδιση απορρόφησης του φαρμάκου σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο πραγματοποίησης γαστρικής πλύσης (μετά από διασωλήνωση, εάν ο ασθενής είναι αναίσθητος) και η χορήγηση ενεργού άνθρακα μαζί με καθαρτικό.

Η στενή ιατρική επιτήρηση και παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να αναρρώσει ο ασθενής.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

# Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιψυχωσικά

Κωδικός ATC: N05A H04

***Μηχανισμός δράσης:***

Η quetiapine είναι ένας άτυπος αντιψυχωσικός παράγοντας. Η quetiapine και ο δραστικός της μεταβολίτης που ανευρίσκεται στο πλάσμα, nor-quetiapine , αλληλεπιδρούν με ένα ευρύ φάσμα νευροδιαβιβαστικών υποδοχέων. Η quetiapine και η nor -quetiapine εμφανίζουν συγγένεια προς τους υποδοχείς της σεροτονίνης (5HT2) στον εγκέφαλο και τους υποδοχείς D1 και D2 της ντοπαμίνης. Αυτός ακριβώς ο συνδυασμός ανταγωνισμού των υποδοχέων, με υψηλότερη εκλεκτικότητα από τους υποδοχείς της 5HT2 σε σχέση με τους υποδοχείς D2, πιστεύεται ότι συμβάλλει στις κλινικές αντιψυχωσικές ιδιότητες του Serotiapin και στην μικρή πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το εξωπυραμιδικό σύστημα σε σύγκριση με τα κλασσικά αντιψυχωσικά. Επίσης, η nor -quetiapine εμφανίζει υψηλή συγγένεια προς τον μεταφορέα της νορεπινεφρίνης (ΝΕΤ). Η quetiapine και η nor -quetiapine εμφανίζουν επίσης υψηλή συγγένεια προς τους ισταμινικούς και τους α1 αδρενεργικούς υποδοχείς, και μικρότερη συγγένεια προς τους α2 αδρενεργικούς υποδοχείς και τους 5ΗΤ1Α υποδοχείς της σεροτονίνης. Η quetiapine δεν εμφανίζει αξιοσημείωτη συγγένεια προς τους χολινεργικούς, τους μουσκαρινικούς υποδοχείς ή τους υποδοχείς των βενζοδιαζεπινών.

***Φαρμακοδυναμικές δράσεις:***

Η quetiapine είναι δραστική σε δοκιμασίες ελέγχου της αντιψυχωσικής δράσης, όπως στην εξαρτημένη αποφυγή. Επίσης αναστέλλει τη δράση των αγωνιστών της ντοπαμίνης, μετρούμενη είτε σε σχέση με τη συμπεριφορά, είτε ηλεκτροφυσιολογικά, και αυξάνει τις συγκεντρώσεις των μεταβολιτών της ντοπαμίνης, που αποτελεί νευροχημικό δείκτη αποκλεισμού των D2 υποδοχέων.

Σε προκλινικές μελέτες για την πρόβλεψη εμφάνισης ή μη εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, η quetiapine διαφέρει από τα κλασσικά αντιψυχωσικά και εμφανίζει ένα άτυπο φαρμακολογικό προφίλ. H quetiapine δεν προκαλεί υπερευαισθησία των υποδοχέων D2 της ντοπαμίνης μετά από χρόνια χορήγηση. H quetiapine προκαλεί μόνο ελαφρά καταληψία σε δόσεις ικανές να αποκλείσουν τους υποδοχείς D2 της ντοπαμίνης. H quetiapine παρουσιάζει εκλεκτικότητα προς το μεταιχμιακό σύστημα, προκαλώντας αποπολωτικό αποκλεισμό των μεσομεταιχμιακών αλλά όχι των μελανοραβδωτών ντοπαμινεργικών νευρώνων, μετά από χρόνια χορήγηση. H quetiapine επιδεικνύει ελάχιστη προδιάθεση για δυστονία σε πιθήκους της οικογένειας Cebus, που ευαισθητοποιήθηκαν με αλοπεριδόλη ή που δεν είχαν λάβει άλλα φάρμακα, μετά από οξεία και χρόνια χορήγηση. (βλ. λήμμα 4.8)

***Κλινική αποτελεσματικότητα:***

Σε τρεις κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν διάφορες δόσεις quetiapine, δεν υπήρξαν διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας της quetiapine και του εικονικού φάρμακου, στη συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ή στην ανάγκη συγχορήγησης αντιχολινεργικών. Μια μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο στην οποία αξιολογήθηκαν καθορισμένες δόσεις quetiapine στο εύρος 75 έως 750 mg / ημέρα, δεν παρουσίασε στοιχεία αύξησης των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ή της σύγχρονης χρήσης αντιχολινεργικών.

Σε τέσσερις κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις οποίες αξιολογήθηκαν δόσεις Serotiapin μέχρι 800mg/ημέρα στη θεραπεία μετρίων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων, δύο από αυτές σαν μονοθεραπεία και δύο σαν θεραπεία συγχορήγησης με λίθιο ή divalproex, δεν αναφέρθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας του Serotiapin και του εικονικού φαρμάκου, όσον αφορά τη συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ή στην ανάγκη συγχορήγησης αντιχολινεργικών.

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς με ψύχωση-σχετιζόμενη με άνοια, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών από τα εγκεφαλικά αγγεία ανά 100 ασθενείς-έτη, δεν ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που χορηγήθηκε quetiapine σε σχέση με αυτούς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο.

Στη θεραπεία μετρίων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων, σε δύο μελέτες μονοθεραπείας, το quetiapine, έδειξε καλύτερη αποτελεσματικότητα από το εικονικό φάρμακο στην ελάττωση των μανιακών συμπτωμάτων σε 3 και 12 εβδομάδες. Δεν υπάρχουν στοιχεία από μακροχρόνιες μελέτες που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα του quetiapine στην πρόληψη μελλοντικών μανιακών ή καταθλιπτικών επεισοδίων. Τα στοιχεία που αφορούν τη συγχορήγηση του quetiapine με divalproex ή λίθιο στα οξέα μέτρια έως σοβαρά μανιακά επεισόδια σε 3 και 6 εβδομάδες είναι περιορισμένα. Ωστόσο, η θεραπεία συγχορήγησης ήταν καλά ανεκτή. Τα στοιχεία έδειξαν αθροιστική δράση την 3η εβδομάδα. Μια δεύτερη μελέτη δεν απέδειξε μια αθροιστική δράση την 6η εβδομάδα.

Η μέση δόση quetiapine κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας, στους ασθενείς που αποκρίθηκαν, ήταν περίπου 600mg/ημέρα και περίπου το 85% από αυτούς ήταν εντός του εύρους δόσεων από 400 έως 800mg/ημέρα.

Σε τέσσερις επιπλέον κλινικές μελέτες με διάρκεια 8 εβδομάδες σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρά καταθλιπτικά επεισόδια σε διπολική Ι ή ΙΙ διαταραχή, το quetiapine 300mg και 600mg ήταν σημαντικά ανώτερο από το εικονικό φάρμακο που χορηγήθηκε στους ασθενείς για τις σχετικές μετρήσεις έκβασης: μέση βελτίωση στη MADRS και για την απόκριση οριζόμενη ως τουλάχιστον 50% βελτίωση στη συνολική βαθμολογία MADRS ως προς την αρχική. Δεν υπήρχε διαφορά στο μέγεθος της αποτελεσματικότητας ανάμεσα στους ασθενείς που πήραν 300mg quetiapine και σε αυτούς που πήραν δόση 600mg.

Σε δύο από αυτές τις μελέτες, στη φάση συντήρησης, αποδείχθηκε ότι μακρόχρονη θεραπεία σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο quetiapine 300mg ή 600mg ήταν αποτελεσματική συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά στα καταθλιπτικά συμπτώματα, αλλά όχι όσον αφορά στα μανιακά συμπτώματα.

Σε δύο μελέτες για την πρόληψη των υποτροπών όπου αξιολογήθηκε το quetiapine σε συνδυασμό με σταθεροποιητές της διάθεσης, σε ασθενείς με μανιακά, καταθλιπτικά επεισόδια ή μικτά επεισόδια, ο συνδυασμός με quetiapine ήταν καλύτερος από τη μονοθεραπεία με σταθεροποιητές διάθεσης ως προς την αύξηση του χρόνου μέχρι την υποτροπή οποιουδήποτε επεισοδίου (μανιακού, μικτού ή καταθλιπτικού). Το quetiapine χορηγήθηκε δύο φορές την ημέρα συνολικά 400mg έως 800mg την ημέρα σαν θεραπεία συγχορήγησης με λίθιο ή valproate.

Σε μια μακροχρόνια μελέτη (μέχρι 2 χρόνια θεραπεία) όπου αξιολογήθηκε η πρόληψη υποτροπών σε ασθενείς με μανιακά, καταθλιπτικά ή μικτά επεισόδια η quetiapine ήταν καλύτερη από το εικονικό φάρμακο ως προς την αύξηση του χρόνου μέχρι την υποτροπή οποιουδήποτε επεισοδίου (μανιακού, μικτού ή καταθλιπτικού), σε ασθενείς με διπολική διαταραχή Ι. Ο αριθμός των ασθενών με επεισόδια διάθεσης ήταν 91 (22.5%) στην ομάδα της quetiapine, 208 (51.5%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 95 (26,1%) στην ομάδα θεραπείας με λίθιο αντίστοιχα. Σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην quetiapine, όταν έγινε σύγκριση της συνέχισης θεραπείας με quetiapine με την αλλαγή θεραπείας σε λίθιο, τα αποτελέσματα υποδείκνυαν ότι η αλλαγή θεραπείας σε λίθιο δε φαίνεται να συνδέεται με την αύξηση του χρόνου μέχρι την υποτροπή των επεισοδίων διάθεσης.

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η quetiapine είναι αποτελεσματική στη σχιζοφρένεια και τη μανία όταν χορηγείται δύο φορές την ημέρα, παρόλο που η quetiapine εμφανίζει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 7 ώρες. Αυτό υποστηρίζεται επιπλέον με δεδομένα από μια μελέτη με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), η οποία προσδιόρισε ότι για την quetiapine, η σύνδεση με τους υποδοχείς 5ΗΤ2 και τους D2 υποδοχείς, διατηρείται μέχρι 12 ώρες. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δόσεων μεγαλύτερων από 800 mg / ημέρα δεν έχουν αξιολογηθεί.

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων quetiapine στην πρόληψη των υποτροπών της σχιζοφρένειας δεν έχει επιβεβαιωθεί σε τυφλές κλινικές μελέτες. Σε ανοικτές μελέτες, σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, η quetiapine ήταν αποτελεσματική στη διατήρηση της κλινικής βελτίωσης κατά τη συνέχιση της θεραπείας, σε ασθενείς που εμφάνισαν αρχική ανταπόκριση στη θεραπεία, γεγονός που υποστηρίζει την άποψη της μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας.

Σε μελέτες μονοθεραπείας ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς με αριθμό ουδετερόφιλων κατά την έναρξη ≥ 1,5 X 109/L, η συχνότητα εμφάνισης τουλάχιστον ενός περιστατικού με αριθμό ουδετερόφιλων < 1,5 X 109/L, ήταν 1,72% σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία quetiapine σε σύγκριση με 0,73% στους ασθενείς που χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Σε όλες τις κλινικές μελέτες (ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, ανοιχτές, συγκριτικές με δραστική ουσία, ασθενείς με αριθμό ουδετερόφιλων κατά την έναρξη ≥1,5 X 109/L), η συχνότητα εμφάνισης τουλάχιστον ενός περιστατικού με αριθμό ουδετερόφιλων < 0,5 X 109/L ήταν 0,21% σε ασθενείς που χορηγήθηκε quetiapine και 0% σε ασθενείς που χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο και η συχνότητα εμφάνισης αριθμού ουδετερόφιλων >0,5 - <1,0 X 109/L, ήταν 0,75% σε ασθενείς που χορηγήθηκε quetiapine και 0,11% σε ασθενείς που χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο.

**Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 10 έως 17 ετών)**

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της quetiapine μελετήθηκαν σε μία 3 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για τη θεραπεία της μανίας (n = 284 ασθενείς από τις ΗΠΑ, ηλικίας 10-17). Περίπου το 45% του πληθυσμού των ασθενών είχε επίσης διαγνωστεί με ADHD. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε μία μελέτη 6 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας (n=222 ασθενείς, ηλικίας 13-17). Και στις δύο μελέτες, αποκλείστηκαν οι ασθενείς με γνωστή έλλειψη απόκρισης στην quetiapine. Η θεραπεία με quetiapine ξεκίνησε με 50 mg/ημέρα και την ημέρα 2 αυξήθηκε στα 100 mg/ημέρα. Ακολούθως, η δόση τιτλοποιήθηκε σε μία δόση στόχο (μανία 400-600 mg/ημέρα, σχιζοφρένεια 400-800 mg/ημέρα) χρησιμοποιώντας προσαυξήσεις των 100 mg/ημέρα χορηγούμενα δύο ή τρεις φορές ημερησίως.

Στη μελέτη μανίας, η διαφορά στη μέση μεταβολή με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία YMRS (δραστική ουσία μείων εικονικό φάρμακο) ήταν -5,21 για την quetiapine 400 mg/ημέρα και -6,56 για την quetiapine 600 mg/ημέρα. Τα ποσοστά ανταπόκρισης (βελτίωση YMRS≥50%) ήταν 64% για την quetiapine 400 mg/ημέρα, 58% για 600 mg/ημέρα και 37% για το εικονικό φάρμακο.

Στη μελέτη σχιζοφρένειας, η διαφορά στη μέση μεταβολή με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία PANSS (δραστική μείων εικονικό φάρμακο) ήταν -8,16 για την quetiapine 400 mg/ημέρα και -9,29 για την quetiapine 800 mg/ημέρα. Ούτε το χαμηλό (400 mg/ημέρα) ούτε το υψηλό δοσολογικό σχήμα (800 mg/ημέρα) quetiapine υπερτερούσαν του εικονικού φαρμάκου ως προς το ποσοστό των ασθενών όπου επιτεύχθηκε απόκριση, η οποία προσδιορίστηκε ως 30% μείωση από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία PANSS. Οι υψηλότερες δόσεις τόσο στη μανία όσο και στη σχιζοφρένεια είχαν ως αποτέλεσμα αριθμητικώς χαμηλότερους βαθμούς απόκρισης.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη διατήρηση της επίδρασης ή την πρόληψη των υποτροπών σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Μία ανοιχτή 26 εβδομάδων επέκταση των μελετών οξείας φάσης (n=380 ασθενείς), με ευέλικτη δόση quetiapine 400-800 mg/ημέρα, παρείχε επιπλέον δεδομένα ασφαλείας. Αναφέρθηκαν αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση σε παιδιά και εφήβους, ενώ αυξημένη όρεξη, εξωπυραμιδικά συμπτώματα και αυξήσεις στην προλακτίνη του ορού αναφέρθηκαν με υψηλότερη συχνότητα σε παιδιά και εφήβους παρά σε ενήλικες ασθενείς (βλ. λήμμα 4.4 και 4.8).

Εξωπυραμιδικά συμπτώματα

Σε μία βραχυχρόνια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη μονοθεραπείας σε έφηβους ασθενείς (ηλικίας 13-17 ετών) με σχιζοφρένεια, η συνολική εμφάνιση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν 12,9% για την quetiapine και 5,3% για το εικονικό φάρμακο, αν και η εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών μεμονωμένα (π.χ. ακαθησία, τρόμος, εξωπυραμιδική συνδρομή, υποκινησία, ανησυχία, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα, μυϊκή ακαμψία, δυσκινησία) δεν ξεπέρασε το 4,1% σε καμία θεραπευτική ομάδα. Σε μία βραχυχρόνια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη μονοθεραπείας σε παιδιά και έφηβους ασθενείς (ηλικίας 10-17 ετών) με διπολική μανία, η συνολική εμφάνιση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν 3,6% για την quetiapine και 1,1% για το εικονικό φάρμακο. Σε μακροχρόνια ανοιχτή μελέτη για σχιζοφρένεια και διπολική μανία, η συνολική εμφάνιση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων που οφείλονται στη θεραπεία ήταν 10%.

Πρόσληψη βάρους

Σε βραχυχρόνιες κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 10-17 ετών), 17% των ασθενών υπό θεραπεία με quetiapine και 2,5% των ασθενών υπό εικονικό φάρμακων παρουσίασαν αύξηση του σωματικού τους βάρους ≥ 7%. Όταν έγινε προσαρμογή της φυσιολογικής ανάπτυξης κατά μακρύτερο χρονικό διάστημα, μία αύξηση κατά τουλάχιστον μισής (0,5) τυπικής απόκλισης από την τιμή αναφοράς του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) χρησιμοποιήθηκε ως μέτρο της κλινικώς σημαντικής μεταβολής. 18,3% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε quetiapine για 26 εβδομάδες τουλάχιστον, πληρούσαν αυτό το κριτήριο.

Αυτοκτονία / Αυτοκτονικός ιδεασμός ή Κλινική επιδείνωση

Σε βραχυχρόνιες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με σχιζοφρένεια, η εμφάνιση γεγονότων που συνδέονται με αυτοκτονία ήταν 1,4% (2/147) για την quetiapine και 1,3% (1/75) για το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς <18 ετών. Σε βραχυχρόνιες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με διπολική μανία, η εμφάνιση γεγονότων που συνδέονται με αυτοκτονία ήταν 1,0% (2/193) για την quetiapine και 0% (0/90) για το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς <18 ετών.

**5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η quetiapine απορροφάται καλά και μεταβολίζεται εκτενώς μετά από χορήγηση από το στόμα. Η βιοδιαθεσιμότητα της quetiapine δεν επηρεάζεται σημαντικά από την τροφή. Η quetiapine συνδέεται σε ποσοστό περίπου 83% με τις πρωτεϊνες του πλάσματος. Σε σταθερή κατάσταση οι μέγιστες μοριακές συγκεντρώσεις του δραστικού μεταβολίτη nor-quetiapine είναι 35% αυτών που παρατηρήθηκαν για την quetiapine. Οι χρόνοι ημιπεριόδου ζωής της αποβολής της quetiapine και της nor-quetiapine είναι περίπου 7 και 12 ώρες αντίστοιχα.

Η φαρμακοκινητική της quetiapine και της nor-quetiapine είναι γραμμική για όλες τις εγκεκριμένες δόσεις. Η κινητική της quetiapine δεν διαφέρει μεταξύ αντρών και γυναικών. H μέση τιμή κάθαρσης της quetiapine στους ηλικιωμένους είναι περίπου κατά 30% έως 50% χαμηλότερη από αυτήν που εμφανίζεται σε άτομα ηλικίας από 18 έως 65 ετών. H μέση τιμή κάθαρσης της quetiapine στο πλάσμα μειώθηκε κατά περίπου 25% σε άτομα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30ml/min/1,73m2), αλλά οι κατ’ άτομον τιμές κάθαρσης βρίσκονται μέσα στο εύρος τιμών των φυσιολογικών. Το μέσο μοριακό κλάσμα δόσης της ελεύθερης quetiapine και ο δραστικός μεταβολίτης που ανευρίσκεται στο πλάσμα, η nor-quetiapine, απεκκρίνονται στα ούρα σε ποσοστό <5%.

Η quetiapine μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ, με τη μητρική ένωση να αντιστοιχεί σε ποσοστό μικρότερο από το 5% των αναλλοίωτων συστατικών, που ανευρίσκονται στα ούρα ή στα κόπρανα, μετά τη χορήγηση ραδιοσημασμένης quetiapine. Περίπου το 73% των ραδιοσημασμένων παραγώγων εκκρίνεται στα ούρα και το 21% στα κόπρανα. H μέση κάθαρση της quetiapine στο πλάσμα μειώνεται κατά περίπου 25% σε άτομα με ηπατική ανεπάρκεια (αλκοολική κίρρωση). Εφόσον η quetiapine μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ, σε άτομα με ηπατική ανεπάρκεια αναμένονται υψηλότερα επίπεδα στο πλάσμα και μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σ’ αυτούς τους ασθενείς (βλέπε 4.2).

Έρευνες *in vitro* απέδειξαν ότι το CYP3A4 είναι το κύριο ένζυμο που είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό της quetiapine που λαμβάνει χώρα μέσω του κυτοχρώματος P450. Nor-quetiapine κυρίως σχηματίζεται και μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4.

Έχει βρεθεί ότι η quetiapine και αρκετοί από τους μεταβολίτες της (συμπεριλαμβανομένης της nor-quetiapine), είναι ασθενείς αναστολείς της δράσης του κυτοχρώματος P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 και 3A4 στον άνθρωπο, *in vitro*. *Ιn vitro* παρατηρείται αναστολή του CYP μόνο σε συγκεντρώσεις περίπου 5 έως 50 φορές μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρούνται με δόσεις που κυμαίνονται από 300 εως 800 mg/ημέρα στον άνθρωπο. Με βάση αυτά τα *in vitro* αποτελέσματα, θεωρείται απίθανο η συγχορήγηση της quetiapine με άλλα φάρμακα, να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική αναστολή του μεταβολισμού του άλλου φαρμάκου μέσω του κυτοχρώματος P450. Από μελέτες σε ζώα φαίνεται ότι η quetiapine μπορεί να προκαλέσει ενζυμική επαγωγή στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Ωστόσο, σε μια ειδική μελέτη αλληλεπίδρασης σε ψυχωσικούς ασθενείς, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450 μετά τη χορήγηση quetiapine.

**Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 10 έως 17 ετών)**

Πραγματοποιήθηκε δειγματοληψία για φαρμακοκινητικά δεδομένα σε 9 παιδιά ηλικίας 10-12 ετών και σε 12 εφήβους, που βρίσκονταν υπό θεραπεία σταθεροποίησης με 400 mg quetiapine δύο φορές ημερησίως. Στη σταθερή κατάσταση, τα κανονικοποιημένα με τη δόση επίπεδα στο πλάσμα της πατρικής ένωσης, quetiapine, σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 10-17 ετών) ήταν γενικώς παρόμοια με αυτά των ενηλίκων, αν και το Cmax στα παιδιά ήταν στο υψηλότερο όριο της κλίμακας που παρατηρείται στους ενήλικες. Τα AUC και Cmax του δραστικού μεταβολίτη, nor-quetiapine, ήταν υψηλότερα, περίπου κατά 62% και 49% σε παιδιά (10-12 ετών), αντίστοιχα και 28% και 14% σε εφήβους (13-17 ετών), αντίστοιχα, σε σύγκριση με του ενήλικες.

**5.3. Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**

Δεν υπήρξαν στοιχεία γενοτοξικότητας σε μία σειρά γενοτοξικών μελετών *in vitro* και *in vivo*. Σε πειραματόζωα, μετά από κλινικά σημαντική έκθεση στο φάρμακο παρατηρήθηκαν οι ακόλουθες παρεκκλίσεις, οι οποίες δεν έχουν επιβεβαιωθεί ακόμη σε μακροχρόνια κλινική έρευνα:

Σε αρουραίους, παρατηρήθηκε εναπόθεση χρωστικής στο θυρεοειδή αδένα, σε κυνοπιθήκους παρατηρήθηκε υπερτροφία των θυλακιωδών κυττάρων του θυρεοειδούς, πτώση των επιπέδων της T3 στο πλάσμα, μειωμένη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης και μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων και των λευκοκυττάρων στο αίμα και σε σκύλους θόλωση του φακού του οφθαλμού και καταρράκτης.

Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα ευρήματα, τα πλεονεκτήματα από τη θεραπεία με quetiapine θα πρέπει να σταθμίζονται έναντι των κινδύνων για την ασφάλεια του ασθενή.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**6.1. Κατάλογος εκδόχων**

|  |
| --- |
| *Πυρήνας Δισκίου*  LACTOSE MONOHYDRATE  MICROCRYSTALLINE CELLULOSE  POVIDONE  MAGNESIUM STEARATE  SODIUM STARCH GLYCOLATE  (TYPE A)  GLYCEROL DIBEHENATE  COLLOIDAL ANHYDROUS SILICA  *Επικάλυψη Δισκίου*  ***HYPROMELLOSE***  ***Titanium dioxide***  ***LACTOSE MONOHYDRATE***  ***MACROGOL 4000***  Επιπρόσθετα, τα δισκία των 25 mg περιέχουν:  ***RED IRON OXIDE***  Επιπρόσθετα, τα δισκία των 100 mg περιέχουν:  ***YELLOW IRON OXIDE***  . |

* 1. **Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3. Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

**6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

**6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτί που περιέχει τα δισκία Serotiapin σε συσκευασία blister.

**SEROTIAPIN 25 mg:** BTx60

**SEROTIAPIN 100 mg:** BTx60

**SEROTIAPIN 200 mg:** BTx60

**SEROTIAPIN 300 mg:** BTx60

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6. Οδηγίες χρήσης και χειρισμού**

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες οδηγίες.

**7.** **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

VOCATE ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΕ

Γούναρη 150, Γλυφάδα

Αθήνα

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**