

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Quetiapine/Mylan 50 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
Quetiapine/Mylan 150 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
Quetiapine/Mylan 200 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
Quetiapine/Mylan 300 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
Quetiapine/Mylan 400 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο των 50 mg περιέχει 50 mg quetiapine (ως quetiapine fumarate)
Κάθε δισκίο των 150 mg περιέχει 150 mg quetiapine (ως quetiapine fumarate)
Κάθε δισκίο των 200 mg περιέχει 200 mg quetiapine (ως quetiapine fumarate)
Κάθε δισκίο των 300 mg περιέχει 300 mg quetiapine (ως quetiapine fumarate)
Κάθε δισκίο των 400 mg περιέχει 400 mg quetiapine (ως quetiapine fumarate)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

50 mg: Καφέ, αμφίκυρτα, επιμήκη επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, τα οποία φέρουν χαραγμένα τα διακριτικά “Q 50” στη μία όψη τους.

150 mg: Λευκά, αμφίκυρτα, επιμήκη επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, τα οποία φέρουν χαραγμένα τα διακριτικά “Q 150” στη μία όψη τους.

200 mg: Κίτρινα, αμφίκυρτα, επιμήκη επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, τα οποία φέρουν χαραγμένα τα διακριτικά “Q 200” στη μία όψη τους.

300 mg: Ανοιχτά κίτρινα, αμφίκυρτα, επιμήκη επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, τα οποία φέρουν χαραγμένα τα διακριτικά “Q 300” στη μία όψη τους.

400 mg: Λευκά, αμφίκυρτα, επιμήκη επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, τα οποία φέρουν χαραγμένα τα διακριτικά “Q 400” στη μία όψη τους.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Quetiapine/Mylan ενδείκνυται για:

- τη θεραπεία της σχιζοφρένειας,
- τη θεραπεία της διπολικής διαταραχής:
 - Για τη θεραπεία των μετρίων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων στα πλαίσια διπολικής διαταραχής
 - Για την θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων στα πλαίσια διπολικής διαταραχής
 - Για την πρόληψη της υποτροπής μανιακών ή καταθλιπτικών επεισοδίων σε ασθενείς με διπολική διαταραχή, οι οποίοι στο παρελθόν είχαν

ανταποκριθεί στη θεραπεία με quetiapine.

- την συμπληρωματική θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων σε ασθενείς με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή, που είχαν κατώτερη του βέλτιστου ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με αντικαταθλιπτικά (βλ. παράγραφο 5.1). Πριν την έναρξη της θεραπείας, οι κλινικοί ιατροί πρέπει να εξετάζουν το προφίλ ασφάλειας της quetiapine (βλ. παράγραφο 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Υπάρχουν διαφορετικά δοσολογικά σχήματα για κάθε ένδειξη. Ως εκ τούτου, πρέπει να διασφαλίζεται ότι οι ασθενείς λαμβάνουν σαφείς πληροφορίες σχετικά με την κατάλληλη δοσολογία για την κατάσταση τους.

Ενήλικες:

Για την θεραπεία της σχιζοφρένειας και των μετρίων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων στη διπολική διαταραχή

Το Quetiapine/Mylan πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μία ώρα πριν το γεύμα. Η ημερήσια δόση κατά την έναρξη της θεραπείας είναι 300 mg την Ημέρα 1 και 600 mg την Ημέρα 2. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 600 mg, ωστόσο αν αιτιολογείται κλινικά, η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι τα 800 mg την ημέρα. Ανάλογα με την κλινική απόκριση και την ανοχή κάθε ασθενούς, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται εντός του αποτελεσματικού εύρους δόσεων, που κυμαίνεται από 400 έως 800 mg/ημέρα. Για την θεραπεία συντήρησης στη σχιζοφρένεια δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας.

Για την θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων στη διπολική διαταραχή

Το Quetiapine/Mylan πρέπει να χορηγείται πριν την βραδινή κατάκλιση. Η συνολική ημερήσια δόση για τις πρώτες τέσσερις ημέρες της θεραπείας είναι 50 mg (Ημέρα 1), 100 mg (Ημέρα 2), 200 mg (Ημέρα 3), και 300 mg (Ημέρα 4). Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 300 mg. Σε κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκε επιπρόσθετο όφελος στην ομάδα που λάμβανε 600 mg σε σύγκριση με την ομάδα που λάμβανε 300 mg (βλ. παράγραφο 5.1). Μεμονωμένοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από την δόση των 600 mg. Δόσεις μεγαλύτερες από 300 mg πρέπει να χορηγούνται από γιατρούς που έχουν εμπειρία στη θεραπεία της διπολικής διαταραχής. Οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι σε μεμονωμένους ασθενείς που έχουν παρουσιάσει ανοχή, μπορεί να εξεταστεί η περίπτωση χορήγησης μειωμένης δόσης, όχι όμως κάτω από το όριο των 200 mg.

Για την πρόληψη υποτροπής στη διπολική διαταραχή

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

Για συμπληρωματική θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων στη Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή:

Το Quetiapine/Mylan πρέπει να χορηγείται πριν τη βραδινή κατάκλιση. Η ημερήσια δόση κατά την έναρξη της θεραπείας είναι 50 mg την Ημέρα 1 και 2, και 150 mg την Ημέρα 3 και 4. Αντικαταθλιπτική δράση παρατηρήθηκε με 150 και 300 mg/ημέρα σε βραχυχρόνιες μελέτες ως επικουρική θεραπεία (με amitriptyline, bupropion, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline και venlafaxine - βλ. παράγραφο 5.1) και με

50 mg/ημέρα σε βραχυχρόνιες μελέτες μονοθεραπείας. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σε υψηλότερες δόσεις. Ως εκ τούτου, οι κλινικοί ιατροί πρέπει να διασφαλίζουν ότι χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για τη θεραπεία, ξεκινώντας με 50 mg/ημέρα. Η ανάγκη αύξησης της δόσης από τα 150 στα 300 mg/ημέρα πρέπει να βασίζεται στην αξιολόγηση του κάθε ασθενούς μεμονωμένα.

Αλλαγή από δισκία quetiapine άμεσης αποδέσμευσης:

Για πιο εύκολο δοσολογικό σχήμα, οι ασθενείς στους οποίους ήδη χορηγούνται διηρημένες δόσεις δισκίων quetiapine άμεσης αποδέσμευσης μπορούν να αλλάξουν στο Quetiapine/Mylan, λαμβάνοντας την αντίστοιχη συνολική ημερήσια δόση μία φορά την ημέρα. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δοσολογίας για κάθε ασθενή.

Ηλικιωμένοι:

Όπως και με άλλα αντιψυχωσικά και αντικαταθλιπτικά, το Quetiapine/Mylan πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ηλικιωμένους, ιδιαίτερα κατά την περίοδο της έναρξης της θεραπείας. Ο ρυθμός τιτλοποίησης της δόσης του Quetiapine/Mylan ίσως χρειασθεί να είναι πιο αργός, και η ημερήσια θεραπευτική δόση μικρότερη αυτής που χορηγείται σε νεότερους ασθενείς. Η μέση τιμή κάθαρσης της quetiapine από το πλάσμα ήταν κατά 30 - 50% μειωμένη σε ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινούν με 50mg/ ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξάνεται κατά 50 mg/ημέρα μέχρι την επίτευξη αποτελεσματικής δόσης, ανάλογα με την κλινική απόκριση και την ανοχή του κάθε ασθενούς μεμονωμένα.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια σε μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, η δόση πρέπει να ξεκινάει με 50 mg/ημέρα τις Ημέρες 1-3, να αυξάνεται στα 100 mg/ημέρα την Ημέρα 4 και στα 150 mg/ημέρα την Ημέρα 8. Πρέπει να χρησιμοποιηθεί η ελάχιστη αποτελεσματική δόση, ξεκινώντας από τα 50mg/ημέρα. Με βάση την αξιολόγηση του κάθε ασθενούς μεμονωμένα, αν απαιτείται αύξηση της δόσης στα 300 mg/ημέρα αυτό δεν πρέπει να γίνεται πριν την Ημέρα της θεραπείας.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Το Quetiapine/Mylan δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, λόγω έλλειψης δεδομένων που να υποστηρίζουν τη χρήση σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Τα διαθέσιμα στοιχεία από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες παρουσιάζονται στις παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2.

Νεφρική δυσλειτουργία:

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

Ηπατική δυσλειτουργία:

Η quetiapine μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ. Συνεπώς το Quetiapine/Mylan πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή ηπατική δυσλειτουργία, ιδιαίτερα κατά την περίοδο της έναρξης της θεραπείας. Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να ξεκινούν με 50 mg/ ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξάνεται κατά 50 mg/ημέρα μέχρι την επίτευξη μιας αποτελεσματικής δόσης, ανάλογα με την κλινική απόκριση και την ανοχή κάθε ασθενούς.

Τρόπος χορήγησης

Το Quetiapine/Mylan πρέπει να χορηγείται μία φορά την ημέρα, χωρίς τη λήψη τροφής. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην κόβονται, μασώνται ή θρυμματίζονται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η ταυτόχρονη χορήγηση με αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4, όπως είναι οι αναστολείς της HIV-πρωτεάσης, οι αντιμυκητιασικοί παράγοντες της ομάδας των αζολών, η erythromycin, η clarithromycin και η nefazodone αντενδείκνυνται (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καθώς το Quetiapine/Mylan έχει αρκετές ενδείξεις χορήγησης, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το προφίλ ασφάλειας, σε σχέση με την εξατομικευμένη διάγνωση του ασθενούς και τη δόση που του χορηγείται.

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή δεν έχει αξιολογηθεί ως συμπληρωματική θεραπεία, ωστόσο η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια έχει αξιολογηθεί ως μονοθεραπεία σε ενήλικους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η quetiapine δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, λόγω έλλειψης δεδομένων που να υποστηρίζουν τη χρήση σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Κλινικές μελέτες με quetiapine έχουν δείξει ότι επιπλέον του γνωστού προφίλ ασφάλειας που έχει προσδιοριστεί σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 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, έμετος, ρινίτιδα και συγκοπή) ή μπορεί να έχουν διαφορετικές επιπτώσεις στα παιδιά και στους εφήβους (εξωπυραμδικά συμπτώματα και ευερεθιστότητα) και διαπιστώθηκε μία ανεπιθύμητη ενέργεια δεν είχε παρατηρηθεί μέχρι τότε στις μελέτες ενηλίκων (αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση). Επίσης, έχουν παρατηρηθεί μεταβολές στις εξετάσεις της λειτουργίας του θυρεοειδούς σε παιδιά και εφήβους.

Επιπλέον, οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις ως προς την ασφάλεια της θεραπείας με quetiapine στην ανάπτυξη και στην 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 εφήβους ασθενείς, η quetiapine συσχετίστηκε με μία αυξημένη εμφάνιση εξωπυραμδικών συμπτωμάτων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που βρίσκονταν σε θεραπεία για σχιζοφρένεια, διπολική μανία και διπολική κατάθλιψη (βλ. παράγραφο 4.8).

Αυτοκτονία/αυτοκτονικός ιδεασμός ή κλινική επιδείνωση:

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για αυτοκτονικές σκέψεις, 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 στενά μέχρι να σημειωθεί βελτίωση. Σύμφωνα με τη γενική κλινική εμπειρία, ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί στα πρώτα στάδια της ανάρρωσης.

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 ασθένειας για την οποία ακολουθείται η θεραπεία.

Άλλες ψυχιατρικές καταστάσεις για τις οποίες η quetiapine συνταγογραφείται μπορεί επίσης να συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο επεισοδίων σχετιζόμενων με αυτοκτονία. Επιπρόσθετα, αυτές οι καταστάσεις μπορεί να συνυπάρχουν με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια. Για το λόγο αυτό, οι ίδιες προφυλάξεις που λαμβάνονται κατά τη θεραπεία ασθενών με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια πρέπει να λαμβάνονται και κατά τη θεραπεία ασθενών με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.

Ασθενείς με ιστορικό επεισοδίων σχετιζόμενων με αυτοκτονία, ή εκείνοι που παρουσιάζουν σημαντικό βαθμό αυτοκτονικό ιδεασμό πριν την έναρξη της θεραπείας, είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αυτοκτονικών σκέψεων ή αποπειρών αυτοκτονίας και γι' αυτό πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μία μετα-ανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές, έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς στα άτομα ηλικίας κάτω των 25 ετών που λάμβαναν αντικαταθλιπτικά, σε σύγκριση με τα άτομα που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο .

Στενή παρακολούθηση των ασθενών και ιδιαίτερα αυτών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο πρέπει να συνοδεύει με τη φαρμακευτική αγωγή, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας και μετά από αλλαγές στη δοσολογία. Οι ασθενείς (και οι φροντιστές των ασθενών) πρέπει να βρίσκονται σε εγρήγορση σχετικά με την ανάγκη παρακολούθησης οποιασδήποτε κλινικής επιδείνωσης, αυτοκτονικής συμπεριφοράς ή σκέψεων και ασυνήθιστων αλλαγών στη συμπεριφορά και να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή άμεσα εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα.

Σε μικρότερης διάρκειας ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες ασθενών με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια σε διπολική διαταραχή παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος συμβαμάτων σχετιζόμενων με αυτοκτονία σε νεαρούς ενήλικες ασθενείς (ηλικίας μικρότερης των 25 ετών) που ήταν σε θεραπεία με quetiapine, σε σύγκριση με εκείνους που βρίσκονταν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (3,0% έναντι 0%, αντίστοιχα). Σε κλινικές μελέτες ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή η συχνότητα εμφάνισης συμβαμάτων σχετιζόμενων με αυτοκτονία που παρατηρήθηκε σε νεαρούς ενήλικες ασθενείς (ηλικίας μικρότερης των 25 ετών) ήταν 2,1% (3/144) για την quetiapine και 1,3% (1/75) για το εικονικό φάρμακο. Μία βασισμένη στον πληθυσμό αναδρομική μελέτη της quetiapine για τη θεραπεία ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας σε ασθενείς ηλικίας 25 έως 64 ετών χωρίς ιστορικό αυτοτραυματισμού κατά τη διάρκεια της χρήσης της quetiapine με άλλα αντικαταθλιπτικά.

Μεταβολικός κίνδυνος:

Με δεδομένο τον παρατηρούμενο κίνδυνο επιδείνωσης του μεταβολικού τους προφίλ, περιλαμβανομένων μεταβολών του βάρους, της γλυκόζης αίματος (βλ. υπεργλυκαιμία) και των λιπιδίων, που έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες, οι μεταβολικές παράμετροι των ασθενών πρέπει να αξιολογούνται κατά τον χρόνο της έναρξης της θεραπείας και οι μεταβολές των παραμέτρων αυτών πρέπει να ελέγχονται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η επιδείνωση αυτών των παραμέτρων πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

Εξωπυραμидικά συμπτώματα:

Σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ενήλικες ασθενείς, η quetiapine σχετίστηκε με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης εξωπυραμидικών συμπτωμάτων, σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο για μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια σε διπολική διαταραχή και σε μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Η χρήση της quetiapine σχετίστηκε με την ανάπτυξη ακαθισίας, που χαρακτηρίζεται από μια υποκειμενικά δυσάρεστη στρεσογόνο νευρικότητα και ανάγκη για κίνηση, η οποία συχνά συνοδεύεται από ανικανότητα να κάθεται ή να στέκεται ακίνητος ο ασθενής. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί μέσα στις πρώτες εβδομάδες θεραπείας. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν αυτά τα συμπτώματα, η αύξηση της δόσης μπορεί να είναι επιβλαβής.

Όψιμη δυσκινησία:

Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας, θα πρέπει να εξετασθεί η μείωση της δόσης ή η διακοπή της θεραπείας με quetiapine. Τα συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας μπορεί να χειροτερέψουν ή ακόμη και να εμφανισθούν μετά την διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Υπνηλία και ζάλη:

Η θεραπεία με quetiapine συσχετίστηκε με υπνηλία και σχετικά συμπτώματα, όπως καταστολή (βλ. παράγραφο 4.8). Σε κλινικές μελέτες για τη θεραπεία των ασθενών με διπολική κατάθλιψη, και μείζονα καταθλιπτική διαταραχή η έναρξή τους παρατηρήθηκε συνήθως μέσα στις 3 πρώτες ημέρες θεραπείας και ήταν κυρίως ήπιας έως μέτριας έντασης. Ασθενείς 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, ενώ μπορεί να χρειαστεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας.

Ορθοστατική υπόταση:

Η θεραπεία με quetiapine έχει συσχετιστεί με ορθοστατική υπόταση και σχετική ζάλη (βλ. παράγραφο 4.8) τα οποία, όπως και στην υπνηλία έχουν έναρξη συνήθως κατά την αρχική περίοδο τιτλοποίησης της δόσης. Αυτό μπορεί να αυξήσει τα περιστατικά τυχαίων τραυματισμών (πτώσεις), ιδιαίτερα στον ηλικιωμένο πληθυσμό. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται να είναι προσεκτικοί μέχρι να εξοικειωθούν με τις πιθανές παρενέργειες του φαρμάκου.

Η quetiapine πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, αγγειοεγκεφαλική νόσο ή άλλες καταστάσεις που προδιαθέτουν σε εμφάνιση υπότασης. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης, ή περισσότερο βαθμιαίας τιτλοποίησης, εάν παρατηρηθεί ορθοστατική υπόταση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο.

Σύνδρομο υπνικής άπνοιας:

Έχει αναφερθεί σύνδρομο υπνικής άπνοιας σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν quetiapine. Η quetiapine θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος και που έχουν ιστορικό ή διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης υπνικής άπνοιας, όπως είναι οι υπέρβαροι/παχύσαρκοι ασθενείς ή οι άνδρες,.

Σπασμοί:

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες δεν υπήρξε διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης σπασμών σε ασθενείς που έλαβαν quetiapine ή εικονικό φάρμακο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την επίπτωση των σπασμών σε ασθενείς με ιστορικό διαταραχής σπασμών. Όπως και με άλλα αντιψυχωσικά, συνιστάται προσοχή κατά την θεραπεία ασθενών με ιστορικό σπασμών (βλ. παράγραφο 4.8).

Κακόηθες Νευροληπτικό Σύνδρομο:

Το κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο έχει συσχετισθεί με την αντιψυχωσική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με quetiapine (βλ. παράγραφο 4.8). Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν υπερθερμία, μεταβολή της νοητικής κατάστασης, μυϊκή δυσκαμψία, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος και αυξημένα επίπεδα

φωσφοκινάσης της κρεατίνης. Σε μία τέτοια περίπτωση, η θεραπεία με quetiapine πρέπει να διακόπτεται και να παρέχεται η κατάλληλη ιατρική αγωγή.

Σοβαρή ουδετεροπενία και ακοκκιοκυτταραιμία:

Σε κλινικές μελέτες με quetiapine έχει αναφερθεί σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων $<0,5 \times 10^9/L$). Οι περισσότερες περιπτώσεις σοβαρής ουδετεροπενίας εμφανίστηκαν 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, ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρες. Πιθανοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ουδετεροπενίας περιλαμβάνουν τον προϋπάρχοντα χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων στο αίμα (WBC) και το ιστορικό ουδετεροπενίας προκαλούμενης από φάρμακα. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις εμφανίστηκαν σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου. Η θεραπεία με quetiapine θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με αριθμό ουδετερόφιλων $<1,0 \times 10^9/L$. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και να ελέγχεται ο αριθμός ουδετερόφιλων (μέχρι να υπερβούν τον αριθμό $1,5 \times 10^9/L$). (βλ. παράγραφο 5.1).

Το ενδεχόμενο ουδετεροπενίας πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν λοίμωξη ή πυρετό, ιδιαίτερα κατά την απουσία εμφανών προδιαθεσικών παραγόντων και πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως είναι κλινικά απαραίτητο.

Πρέπει οι ασθενείς να συμβουλευονται να ενημερώνουν άμεσα στην περίπτωση εμφάνισης σημείων/συμπτωμάτων ενδεικτικών της ακοκκιοκυτταραιμίας ή λοίμωξης (π.χ. πυρετός, αδυναμία, λήθαργος ή πονόλαιμος) σε οποιοδήποτε χρόνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Quetiapine/Mylan. Στους ασθενείς αυτούς πρέπει να διενεργείται μέτρηση των λευκοκυττάρων (WBC) και του απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων, ιδιαίτερα όταν απουσιάζουν προδιαθεσικοί παράγοντες.

Αντιχολινεργικές (μουςκαρινικές) δράσεις:

Η ποquetiapine, ένας ενεργός μεταβολίτης της quetiapine, παρουσιάζει μέτρια έως ισχυρή συγγένεια για αρκετούς υποτύπους μουςκαρινικών υποδοχέων. Αυτό συμβάλλει στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών που αντανακλούν αντι-χολινεργικές δράσεις όταν η quetiapine χρησιμοποιείται στις συνιστώμενες δόσεις, όταν συγχորηγείται με άλλα φάρμακα που έχουν αντιχολινεργική δράση και σε περίπτωση υπερδοσολογίας. Η quetiapine θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία έχουν αντιχολινεργικές (μουςκαρινικές) δράσεις. Η quetiapine θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με υπάρχουσα διάγνωση ή προηγούμενο ιστορικό κατακράτησης ούρων, κλινικά σημαντικής υπερτροφίας του προστάτη, απόφραξης του εντέρου ή συναφείς καταστάσεις, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ή γλαύκωμα κλειστής γωνίας (βλ. παραγράφους 4.5, 4.8, 5.1 και 4.9).

Αλληλεπιδράσεις:

Βλ. παράγραφο 4.5.

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

Σωματικό βάρος:

Αύξηση του σωματικού βάρους έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με quetiapine. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να ελέγχονται όπως είναι κλινικά ενδεδειγμένο και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες που ακολουθούνται για τη θεραπεία με αντιψυχωσικά (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Υπεργλυκαιμία:

Έχει σπάνια αναφερθεί υπεργλυκαιμία και/ή ανάπτυξη ή επιδείνωση του διαβήτη που περιστασιακά συνδέεται με κετοξέωση ή κόμα, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανατηφόρων περιπτώσεων (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί προηγούμενη αύξηση του σωματικού βάρους που μπορεί να αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες που ακολουθούνται για τη θεραπεία με αντιψυχωσικά. Ασθενείς υπό θεραπεία με οποιοδήποτε αντιψυχωσικό παράγοντα συμπεριλαμβανομένης της quetiapine, πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (όπως πολυδιψία, πολουρία, πολυφαγία και αδυναμία) και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή με παράγοντες κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για επιδείνωση του ελέγχου της 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. παράγραφο 4.8). Οι μεταβολές των λιπιδίων πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως είναι κλινικά ενδεδειγμένο.

Παράταση του QT διαστήματος:

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

Μυοκαρδιοπάθεια και μυοκαρδίτιδα

Μυοκαρδιοπάθεια και μυοκαρδίτιδα έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες και κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία, ωστόσο δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική σχέση με την quetiapine. Η θεραπεία με quetiapine πρέπει να επανεξετάζεται σε ασθενείς με υποψία μυοκαρδιοπάθειας ή μυοκαρδίτιδας.

Απόσυρση:

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

Κακή χρήση και κατάχρηση:

Περιπτώσεις κακής χρήσης και κατάχρησης έχουν αναφερθεί. Προσοχή πρέπει να επιδεικνύεται κατά τη συνταγογράφηση quetiapine σε ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ ή φαρμακευτικών ουσιών.

Ηλικιωμένοι ασθενείς με ψύχωση σχετιζόμενη με άνοια:

Η quetiapine δεν είναι εγκεκριμένη για την θεραπεία των ασθενών με ψύχωση σχετιζόμενη με άνοια.

Παρατηρήθηκε περίπου τριπλάσια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων από τα εγκεφαλικά αγγεία σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με άνοια, που λάμβαναν 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. Η quetiapine πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Σε μια μετα-ανάλυση άτυπων αντιψυχωσικών, αναφέρθηκε ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς με ψύχωση σχετιζόμενη με άνοια έχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με quetiapine διάρκειας 10 εβδομάδων, στον ίδιο πληθυσμό ασθενών (n=710, μέση ηλικία: 83 έτη εύρος: 56-99 έτη) η θνησιμότητα στους ασθενείς που έλαβαν quetiapine ήταν 5,5% έναντι 3,2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι ασθενείς σε αυτές τις μελέτες απεβίωσαν από διάφορες αιτίες οι οποίες θεωρούνταν αναμενόμενες σε αυτόν τον πληθυσμό.

Ηλικιωμένοι ασθενείς με νόσο του Parkinson (PD)/παρκινσονισμό

Μία βασισμένη στον πληθυσμό αναδρομική μελέτη της quetiapine για τη θεραπεία των ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή έδειξε αυξημένο κίνδυνο θανάτου κατά τη χρήση της quetiapine σε ασθενείς ηλικίας > 65 ετών. Αυτή η συσχέτιση δεν υπήρχε όταν οι ασθενείς με νόσο του Parkinson εξαιρέθηκαν από την ανάλυση. Απαιτείται προσοχή σε περίπτωση που η quetiapine συνταγογραφείται σε ηλικιωμένους ασθενείς με νόσο του Parkinson.

Δυσφαγία:

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

Δυσκοιλιότητα και εντερική απόφραξη:

Η δυσκοιλιότητα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εντερική απόφραξη. Με την quetiapine έχει αναφερθεί δυσκοιλιότητα και εντερική απόφραξη (βλ. παράγραφο 4.8). Περιλαμβάνονται αναφορές θανάτων σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εντερικής απόφραξης, περιλαμβανομένων εκείνων που ελάμβαναν πολλαπλά φάρμακα ταυτόχρονα, τα οποία μειώνουν την εντερική κινητικότητα και/ή εκείνων που μπορεί να μην αναφέρουν τα συμπτώματα δυσκοιλιότητας. Ασθενείς με εντερική απόφραξη/ειλεό πρέπει να αντιμετωπίζονται με στενή παρακολούθηση και επείγουσα φροντίδα.

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 quetiapine και να λαμβάνονται προφυλακτικά μέτρα.

Παγκρεατίτιδα:

Έχει αναφερθεί παγκρεατίτιδα σε κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Στις μετεγκριτικές αναφορές, ενώ όλα τα περιστατικά δεν είχαν παράγοντες κινδύνου, πολλοί ασθενείς είχαν παράγοντες, οι οποίοι είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την παγκρεατίτιδα, όπως τα αυξημένα τριγλυκερίδια (βλ. παράγραφο 4.4), χολολιθίαση και κατανάλωση αλκοόλ.

Πρόσθετες πληροφορίες:

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

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1mmol νατρίου (23mg) ανά δισκίο, δηλαδή είναι ουσιαστικά « ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών που λαμβάνουν άλλα φάρμακα τα οποία έχουν αντιχολινεργικές (μουσκαρινικές) επιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Το ένζυμο (CYP) 3A4 του κυτοχρώματος P450 είναι πρωτίστως υπεύθυνο για τον μεταβολισμό της quetiapine μέσω του κυτοχρώματος P450. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης με υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση quetiapine (σε δοσολογία των 25 mg) με ketoconazole, 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 CYP3A4 αντενδείκνυται. Επίσης δεν 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 την διάρκεια θεραπείας με carbamazepine (έναν γνωστό επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων), παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της κάθαρσης της quetiapine κατά την συγχορήγησης της με carbamazepine. Συνέπεια αυτής της αύξησης της κάθαρσης αποτέλεσε η μείωση της συστηματικής έκθεσης της quetiapine κατά μέσο όρο σε ποσοστό 13% [όπως υπολογίζεται από το εμβαδόν της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC)], σε σχέση με την έκθεση της quetiapine όταν χορηγείται μόνη της, ενώ σε κάποιους ασθενείς παρατηρήθηκε ακόμη μεγαλύτερο ποσοστό μείωσης. Λόγω αυτής της αλληλεπίδρασης, μπορεί να υπάρξουν μικρότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και να επηρεαστεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με quetiapine. Η συγχορήγηση quetiapine και phenytoin (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 quetiapine πρέπει να γίνεται μόνο όταν ο γιατρός εκτιμήσει ότι το όφελος από τη θεραπεία με quetiapine υπερσχύει των κινδύνων 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. sodium valproate) (βλ. παράγραφο 4.4).

Η φαρμακοκινητική της quetiapine δεν μεταβλήθηκε σημαντικά με τη συγχορήγηση των αντικαταθλιπτικών imipramine (γνωστού αναστολέα του CYP2D6), ή fluoxetine (γνωστού αναστολέα των CYP3A4 και CYP2D6).

Η φαρμακοκινητική της quetiapine δεν μεταβλήθηκε σημαντικά με τη συγχορήγηση των αντιψυχωσικών risperidone ή haloperidol. Ωστόσο, η συγχορήγηση quetiapine και thioridazine προκάλεσε αύξηση στην κάθαρση της quetiapine περίπου κατά 70%.

Η φαρμακοκινητική της quetiapine δεν μεταβλήθηκε μετά από συγχορήγηση cimetidine.

Η φαρμακοκινητική του lithium δεν μεταβλήθηκε όταν συγχορηγήθηκε με quetiapine.

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων με lithium και quetiapine σε μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι εικονικού φαρμάκου και quetiapine σε μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης σε ενήλικες ασθενείς με οξεία μανία, παρατηρήθηκαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σχετικών με το εξωπυραμιδικό σύστημα συμβάντων (και πιο συγκεκριμένα τρόμου), υπνηλίας και αύξησης του σωματικού βάρους στην ομάδα προσθήκης του lithium, σε σύγκριση με την ομάδα προσθήκης του εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 5.1).

Η φαρμακοκινητική του sodium valproate και της quetiapine δεν μεταβλήθηκε σε κλινικά σημαντικό βαθμό κατά τη συγχορηγήσή τους. Σε μια αναδρομική μελέτη παιδιών και εφήβων που έλαβαν valproate, quetiapine, ή και τα δύο, διαπιστώθηκε μια υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης λευκοπενίας και ουδετεροπενίας στην ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας έναντι των ομάδων μονοθεραπείας.

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης με τα συνήθη χρησιμοποιούμενα καρδιαγγειακά φαρμακευτικά προϊόντα.

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

Σε ασθενείς που έχουν λάβει quetiapine υπήρξαν αναφορές ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων σε ενζυμικούς ανοσοπροσδιορισμούς για τη methadone και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Συνιστάται επιβεβαίωση των αμφισβητούμενων αποτελεσμάτων του ανοσολογικού ελέγχου με κατάλληλη τεχνική χρωματογραφίας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Πρώτο τρίμηνο

Ο μέτριος όγκος δημοσιευμένων δεδομένων εκτεθειμένων κυήσεων (δηλ. μεταξύ 300-1000 εκβάσεων κυήσεων), περιλαμβανομένων ατομικών αναφορών και ορισμένων μελετών παρατήρησης, δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο δυσπλασιών λόγω της θεραπείας. Ωστόσο, με βάση το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων, δεν μπορούν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, η quetiapine θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, μόνο εάν τα οφέλη δικαιολογούν τους πιθανούς κινδύνους.

Τρίτο τρίμηνο

Τα νεογνά που εκτίθενται σε αντιψυχωσικά (περιλαμβανομένης της quetiapine) κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, κινδυνεύουν από ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβανομένων εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων και/ή συμπτωμάτων από απόσυρση, που μπορεί να ποικίλλουν σε βαρύτητα και διάρκεια μετά τη γέννηση. Υπάρχουν αναφορές διέγερσης, υπερτονίας, υποτονίας, τρόμου, υπνηλίας, αναπνευστικής δυσχέρειας ή διαταραχής πρόσληψης τροφής. Κατά συνέπεια, τα νεογέννητα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Θηλασμός

Με βάση πολύ περιορισμένα δεδομένα από δημοσιευμένες αναφορές για την απέκκριση της quetiapine στο ανθρώπινο μητρικό γάλα, η απέκκριση της quetiapine που λαμβάνεται σε θεραπευτικές δόσεις φαίνεται ότι δεν είναι σταθερή. Λόγω της απουσίας ισχυρών δεδομένων, πρέπει να αποφασίζεται η διακοπή του θηλασμού ή η διακοπή της θεραπείας με quetiapine,

λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη μητέρα.

Γονιμότητα

Οι επιδράσεις της quetiapine στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχουν αξιολογηθεί. Σε αρουραίους παρατηρήθηκαν επιδράσεις σχετιζόμενες με αυξημένα επίπεδα προλακτίνης, μολονότι δεν είναι άμεσα σχετικές με τον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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 quetiapine ($\geq 10\%$) είναι υπνηλία, ζάλη, κεφαλαλγία, ξηροστομία, συμπτώματα από απόσυρση (διακοπή), αυξήσεις των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στον ορό, αυξήσεις της ολικής χοληστερόλης (κυρίως της LDL χοληστερόλης), μειώσεις της HDL χοληστερόλης, αύξηση του σωματικού βάρους, μειωμένη αιμοσφαιρίνη και εξωπυραμιδικά συμπτώματα.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών από τη θεραπεία με quetiapine παρατίθεται στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 1) σύμφωνα με το υπόδειγμα που συστήνεται από το Συμβούλιο Διεθνών Οργανισμών Ιατρικών Επιστημών (CIOMS III Working Group; 1995).

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν συσχετισθεί με θεραπεία quetiapine

Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών κατατάσσονται σύμφωνα με τα ακόλουθα: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Μειωμένη αιμοσφαιρίνη ²²	Λευκοπενία ^{1, 28} , μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, αυξημένα ηωσινόφιλα ²⁷	Ουδετεροπενία ¹ , Θρομβοπενία, αναιμία, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων ¹³	Ακοκκιοκυτταραιμία ²⁶		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία (περιλαμβανομένων αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων)		Αναφυλακτική αντίδραση ⁵	
Διαταραχές του ενδοκρινικού		Υπερπρολακτιναιμία ¹⁵ ,	Μειώσεις της ελεύθερης T ₃ ²⁴ ,		Απρόσφορη έκκριση	

συστήματος		μειώσεις της ολικής T ₄ ²⁴ , μειώσεις της ελεύθερης T ₄ ²⁴ , μειώσεις της ολικής T ₃ ²⁴ , αυξήσεις της TSH ²⁴	Υποθυρεοειδισμός ²¹		αντιδιουρητικής ορμόνης	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Αυξήσεις των επιπέδων τριγλυκεριδίων ορού ^{10,30} Αυξήσεις της ολικής χοληστερόλης (κυρίως LDL χοληστερόλης) ^{11, 30} Μειώσεις της HDL χοληστερόλης ^{17,30} , αύξηση βάρους ^{8,30}	Αυξημένη όρεξη, αυξημένη γλυκόζη αίματος σε υπεργλυκαιμικά επίπεδα ^{6,30}	Υπονατρίαμια ¹⁹ , Σακχαρώδης Διαβήτης ^{1,5} , Επιδείνωση προ υπάρχοντος διαβήτη	Μεταβολικό σύνδρομο ²⁹		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Ανώμαλα όνειρα και εφιάλτες, Αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά ²⁰		Υπνοβασία και σχετικές αντιδράσεις όπως ομιλία κατά τον ύπνο και σχετιζόμενη με τον ύπνο διατροφική διαταραχή		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη ^{4, 16} , υπνηλία ^{2,16} , κεφαλαλγία, Εξωπυραμидικά συμπτώματα ^{1, 21}	Δυσαρθρία	Σπασμοί ¹ , Σύνδρομο ανήσυχων ποδών, Όψιμη δυσκινησία ^{1,5} , Συγκοπή ^{4,16}			
Οφθαλμικές διαταραχές		Θαμπή όραση				
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία ⁴ , Αίσθημα παλμών ²³	Παράταση του διαστήματος QT ^{1,12, 18} Βραδυκαρδία ³²			
Αγγειακές διαταραχές		Ορθοστατική υπόταση ^{4,16}		Φλεβική θρομβοεμβολή ¹		Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ³³
Διαταραχές του αναπνευστικού		Δύσπνοια ²³	Ρινίτιδα			

συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου						
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ξηροστομία	Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, έμετος ²⁵	Δυσφαγία ⁷	Παγκρεατίτιδα ¹ , Εντερική απόφραξη/Ειλεός		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης ορού (ALT) ³ , Αυξήσεις των επιπέδων της γ-GT ³	Αυξήσεις της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης ορού (AST) ³	Ίκτερος ⁵ , Ηπατίτιδα		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού					Αγγειοοίδημα ⁵ , Σύνδρομο Stevens-Johnson ⁵	Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση, Πολύμορφο Ερύθημα, Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού					Ραβδομύολυση	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Κατακράτηση ούρων			
Καταστάσεις της κύησης, της λοχείας και της περιγεννητικής περιόδου						Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου των νεογνών ³¹
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Σεξουαλική δυσλειτουργία	Πριαπισμός, γαλακτόρροια, οίδημα μαστών, διαταραχές εμμήνου ρύσης		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συμπτώματα απόσυρσης (διακοπής) ^{1, 9}	Ήπια εξασθένηση, περιφερικό οίδημα, ευερεθιστότητα, πυρεξία		Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο ¹ , υποθερμία		

Παρακλινικές εξετάσεις				Αυξήσεις της φωσφοκινάσης της κρεατίνης αίματος ¹⁴	
---------------------------	--	--	--	---	--

1. Βλέπε παράγραφο 4.4.
2. Μπορεί να εμφανισθεί υπνηλία, συνήθως κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες της θεραπείας, που γενικά υποχωρεί με τη συνέχιση της χορήγησης της quetiapine.
3. Ασυμπτωματική αύξηση (μεταβολή από το φυσιολογικό έως > 3 x ULN σε οποιοδήποτε χρόνο) 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, η quetiapine μπορεί συχνά να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση σε συνδυασμό με ζάλη, ταχυκαρδία και σε ορισμένους ασθενείς συγκοπή, ιδιαίτερα κατά την αρχική περίοδο τιτλοποίησης της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4).
5. Ο υπολογισμός της συχνότητας αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίστηκε μόνο στα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν μετά την κυκλοφορία των δισκίων quetiapine άμεσης αποδέσμευσης.
6. Γλυκόζη νηστείας ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L) ή γλυκόζη στο αίμα χωρίς νηστεία ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) τουλάχιστον σε μία περίπτωση
7. Αύξηση στην αναλογία της δυσφαγίας με quetiapine έναντι του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε μόνο στις κλινικές μελέτες σε διπολική κατάθλιψη.
8. Βάσει αύξησης του σωματικού βάρους >7% από την έναρξη. Εμφανίζεται στους ενήλικες κυρίως κατά την διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας.
9. 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, έμετος, ζάλη και ευερεθιστότητα. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των αντιδράσεων μειώθηκε σημαντικά 1 εβδομάδα μετά την διακοπή.
10. Τριγλυκερίδια ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (ασθενείς ≥ 18 ετών) ή ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (ασθενείς < 18 ετών) τουλάχιστον σε μία περίπτωση
11. Χοληστερόλη ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (ασθενείς ≥ 18 ετών) ή ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (ασθενείς < 18 ετών) τουλάχιστον σε μία περίπτωση. Έχει πολύ συχνά παρατηρηθεί αύξηση της LDL χοληστερόλης ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L). Η μέση μεταβολή ανάμεσα στους ασθενείς που παρουσίασαν αυτή την αύξηση ήταν 41,7 mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).
12. Βλ. κείμενο παρακάτω
13. Αιμοπετάλια $\leq 100 \times 10^9/L$ τουλάχιστον σε μία περίπτωση
14. Βάσει αναφορών ανεπιθύμητων συμβάντων σε κλινικές μελέτες όπου η αύξηση της φωσφοκινάσης της κρεατίνης στο αίμα δεν σχετίζεται με κακήθες νευροληπτικό σύνδρομο
15. Επίπεδα προλακτίνης (ασθενείς > των 18 ετών): > 20 $\mu\text{g/L}$ (> 869,56 pmol/L) άνδρες : > 30 $\mu\text{g/L}$ (>1304,34 pmol/L) γυναίκες σε οποιαδήποτε στιγμή.
16. Μπορεί να οδηγήσει σε πτώσεις.
17. HDL χοληστερόλη: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) άνδρες: < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) γυναίκες σε οποιαδήποτε στιγμή.
18. Συχνότητα εμφάνισης ασθενών που είχαν μεταβολή του QTc από < 450 msec σε ≥ 450 msec με αύξηση ≥ 30 msec. Σε μελέτες με 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.
19. Μετατροπή από > 132 mmol/L σε ≤ 132 mmol/L τουλάχιστον σε μια περίπτωση
20. Περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με quetiapine ή αμέσως μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).
21. Βλ. παράγραφο 5.1
22. Μειωμένη αιμοσφαιρίνη στα ≤ 13 g/dL (8,07 mmol/L) στους άνδρες, στα ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) στις γυναίκες εμφανίστηκε τουλάχιστον μία φορά στο 11% των ασθενών quetiapine σε όλες τις μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των παρατάσεων με ανοικτή επισημάνση. Γι'αυτούς τους ασθενείς, η μέση μέγιστη μείωση της αιμοσφαιρίνης σε οποιαδήποτε στιγμή, ήταν -1,50 g /dL.
23. Αυτές οι αναφορές συχνά συνέβησαν στα πλαίσια ταχυκαρδίας, ζάλης, ορθοστατικής

- υπότασης και/ή υποκείμενης καρδιακής /αναπνευστικής νόσου
24. Με βάση τις μεταβολές από τη φυσιολογική αρχική τιμή σε δυνητικά κλινικά σημαντική τιμή οποιαδήποτε στιγμή μετά την έναρξη σε όλες τις μελέτες. Οι μεταβολές στην ολική T₄, στην ελεύθερη T₄, στην ολική T₃ και στην ελεύθερη T₃ ορίζονται ως <0,8 x LLN (pmol / L) και η μεταβολή της TSH είναι > 5 mIU / L, σε οποιαδήποτε στιγμή
 25. Με βάση την αύξηση του ποσοστού του εμέτου σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών).
 26. Με βάση τη μεταβολή στα ουδετερόφιλα από ≥ 1,5 x 10⁹/L κατά την έναρξη σε < 0,5 x 10⁹/L σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και με βάση τους ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία (< 0,5 x 10⁹/L) και λοίμωξη κατά τη διάρκεια όλων των κλινικών μελετών της quetiapine (βλ. παράγραφο 4.4).
 27. Με βάση τις μεταβολές από τη φυσιολογική αρχική τιμή σε δυνητικά κλινικά σημαντική τιμή οποιαδήποτε στιγμή μετά την έναρξη σε όλες τις μελέτες. Οι μεταβολές των ηωσινοφίλων ορίζονται ως > 1 x 10⁹ κύτταρα/L σε οποιοδήποτε χρόνο.
 28. Με βάση τις μεταβολές από τη φυσιολογική αρχική τιμή σε δυνητικά κλινικά σημαντική τιμή οποιαδήποτε στιγμή μετά την έναρξη σε όλες τις μελέτες. Οι μεταβολές WBC ορίζονται ως ≤ 3 x 10⁹ κύτταρα/L σε οποιοδήποτε χρόνο.
 29. Με βάση αναφορές ανεπιθύμητων συμβάντων μεταβολικού συνδρόμου από όλες τις κλινικές μελέτες με την quetiapine.
 30. Σε ορισμένους ασθενείς, παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες επιδείνωση περισσότερων του ενός μεταβολικών παραγόντων βάρους, γλυκόζης αίματος και λιπιδίων (βλ. παράγραφο 4.4).
 31. Βλ. παράγραφο 4.6
 32. Μπορεί να εμφανιστεί κατά την έναρξη ή σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας και να συσχετισθεί με υπόταση και/ή συγκοπή. Η συχνότητα βασίζεται σε αναφορές ανεπιθύμητων συμβάντων βραδυκαρδίας και σχετιζόμενων συμβάντων σε όλες τις κλινικές μελέτες με την quetiapine.
 33. Βάσει μίας αναδρομικής μη τυχαιοποιημένης επιδημιολογικής μελέτης.

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCAR), συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), της φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) σε συνδυασμό με τη θεραπεία με quetiapine.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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 στην κατηγορία υψηλότερης 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.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους που έχουν συσχετισθεί με θεραπεία quetiapine και παρουσιάζονται με υψηλότερη συχνότητα σε σχέση με τους ενήλικες, ή δεν διαπιστώθηκαν στον πληθυσμό των ενηλίκων

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών τις κατατάσσει σύμφωνα με τα ακόλουθα: πολύ συχνές (>1/10), συχνές (>1/100, <1/10), όχι συχνές (>1/1000, <1/100), σπάνιες (>1/10.000, <1/1000) και πολύ σπάνιες (<1/10.000).

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές
------------------------------	-------------	--------

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Αυξήσεις της προλακτίνης ¹	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Αυξημένη όρεξη	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Εξωπυραμιδικά συμπτώματα ^{3,4}	Συγκοπή
Αγγειακές διαταραχές	Αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης ²	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Ρινίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Έμετος	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Ευερεθιστότητα ³

1. Επίπεδα προλακτίνης (ασθενείς <18 ετών): > 20 µg/L (> 869,56 pmol/L) άνδρες, > 26 µg/L (> 1130,428 pmol/L) γυναίκες οποιαδήποτε στιγμή. Λιγότερο από 1% των ασθενών είχε μία αύξηση των επιπέδων προλακτίνης > 100 µg/L.

2. Βάσει μεταβολών άνω του κλινικός σημαντικού ορίου (προσαρμοσμένο από τα κριτήρια των National Institutes of Health) 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. Σημείωση: Η συχνότητα είναι σε συμφωνία με αυτήν που παρατηρείται σε ενήλικες, αλλά μπορεί να συνδέεται με διαφορετικές κλινικές επιπτώσεις σε παιδιά και εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες.

4. Βλ. παράγραφο 5.1

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Γενικά, τα σημεία και τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν ήταν αυτά που προκύπτουν από την επίταση των γνωστών φαρμακολογικών δράσεων της δραστικής ουσίας, δηλαδή λήθαργος και καταστολή, ταχυκαρδία, υπόταση και αντιχολινεργικές επιδράσεις.

Η υπερδοσολογία θα μπορούσε να οδηγήσει σε παράταση του διαστήματος QT, σπασμούς, επιληπτική κατάσταση, ραβδομύωση, αναπνευστική καταστολή, κατακράτηση ούρων, σύγχυση, παραλήρημα, και/ή διέγερση, κόμα και θάνατο. Ασθενείς με προϋπάρχουσα σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο ενδέχεται να αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο από τις επιδράσεις της υπερδοσολογίας. (βλ. παράγραφο 4.4: Ορθοστατική υπόταση).

Αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την quetiapine. Σε περιπτώσεις σοβαρών σημείων, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εμπλοκής πολλών φαρμάκων και συνιστάται η λήψη μέτρων εντατικής παρακολούθησης, περιλαμβανομένης της επίτευξης και διατήρησης ανοικτού του

αεραγωγού, της εξασφάλισης επαρκούς οξυγόνωσης και αερισμού και της παρακολούθησης και υποστήριξης του καρδιαγγειακού συστήματος.

Με βάση τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, οι ασθενείς με παραλήρημα και διέγερση και ξεκάθαρο αντιχολινεργικό σύνδρομο μπορούν να αντιμετωπισθούν με 1-2 mg physostigmine (υπό συνεχή παρακολούθηση μέσω ΗΚΓ). Δεν συνιστάται ως πάγια θεραπεία, λόγω πιθανής αρνητικής επίδρασης της physostigmine στην καρδιακή αγωγιμότητα. Η physostigmine μπορεί να χρησιμοποιηθεί εάν δεν υπάρχουν παρεκκλίσεις στο ΗΚΓ. Μη χρησιμοποιείτε τη physostigmine σε περίπτωση δυσρυθμίων, οποιουδήποτε βαθμού καρδιακό αποκλεισμό ή διεύρυνση του συμπλέγματος QRS.

Παρόλο που δεν έχει διερευνηθεί η επίδραση από την παρεμπόδιση απορρόφησης του φαρμάκου σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο πραγματοποίησης γαστρικής πλύσης σε σοβαρή δηλητηρίαση και αν είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί εντός μίας ώρας από την κατάποση. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα πρέπει να εξετάζεται.

Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας με quetiapine, η ανθεκτική υπόταση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με τα κατάλληλα μέτρα, όπως η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και/ή συμπαθητικομιμητικών φαρμάκων. Η epinephrine και η dopamine θα πρέπει να αποφεύγονται, επειδή η διέγερση των β υποδοχέων μπορεί να επιδεινώσει την υπόταση στο πλαίσιο του επαγόμενου από την quetiapine αποκλεισμού των α υποδοχέων.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με quetiapine με παρατεταμένη αποδέσμευση, παρατηρείται καθυστέρηση στη μέγιστη καταστολή και μέγιστος παλμός και παρατεταμένη ανάκτηση σε σύγκριση με την υπερβολική δόση της quetiapine άμεσης αποδέσμευσης.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με παρατεταμένη αποδέσμευση της quetiapine, έχει αναφερθεί σχηματισμός γαστρικού bezoar και συνιστάται η κατάλληλη διαγνωστική απεικόνιση για την περαιτέρω καθοδήγηση της διαχείρισης του ασθενούς. Η ενδοσκοπική απομάκρυνση του pharmacobezoar έχει πραγματοποιηθεί με επιτυχία σε ορισμένες περιπτώσεις.

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ψυχοληπτικά, διαζεπίνες, οξαζεπίνες και θειαζεπίνες
Κωδικός ATC: N05A H04

Μηχανισμός δράσης:

Η quetiapine είναι ένας άτυπος αντιψυχωσικός παράγοντας. Στον άνθρωπο η quetiapine και ο δραστικός της μεταβολίτης που ανευρίσκεται στο πλάσμα, η norquetiapine, αλληλεπιδρούν με ένα ευρύ φάσμα νευροδιαβιβαστικών υποδοχέων. Η quetiapine και η norquetiapine εμφανίζουν συγγένεια προς τους υποδοχείς της σεροτονίνης (5HT₂) και τους υποδοχείς D₁ και D₂ της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο. Αυτός ακριβώς ο συνδυασμός ανταγωνισμού των υποδοχέων, με υψηλότερη εκλεκτικότητα προς τους υποδοχείς της 5HT₂ σε σχέση με τους υποδοχείς D₂, πιστεύεται ότι συμβάλλει στις κλινικές αντιψυχωσικές ιδιότητες της quetiapine και στη μικρή πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το εξωπυραμιδικό

σύστημα σε σύγκριση με τα κλασσικά αντιψυχωσικά. Η quetiapine και η norquetiapine δεν εμφανίζουν αξιοσημείωτη συγγένεια προς τους υποδοχείς των βενζοδιαζεπινών, αλλά εμφανίζουν υψηλή συγγένεια προς τους ισταμινικούς και τους α_1 αδρενεργικούς υποδοχείς και μέτρια συγγένεια προς τους α_2 αδρενεργικούς υποδοχείς. Η quetiapine επίσης εμφανίζει μικρή ή καμία συγγένεια προς τους μουςκαρινικούς υποδοχείς, ενώ η norquetiapine εμφανίζει μέτρια έως υψηλή συγγένεια προς διάφορους μουςκαρινικούς υποδοχείς, γεγονός το οποίο εξηγεί τις αντι-χολινεργικές (μουςκαρινικές) δράσεις της.

Η αναστολή του μεταφορέα της νορεπινεφρίνης (NET) και η μερική αγωνιστική δράση στις θέσεις $5HT_{1A}$ από τη norquetiapine, μπορεί να συνεισφέρουν στη θεραπευτική αποτελεσματικότητα της quetiapine ως αντικαταθλιπτικό.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις:

Η quetiapine είναι δραστική σε δοκιμασίες ελέγχου της αντιψυχωσικής δράσης, όπως στην εξαρτημένη αποφυγή. Επίσης αποκλείει 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 D_2 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. Η quetiapine δεν προκαλεί υπερευαισθησία των υποδοχέων D_2 της ντοπαμίνης μετά από χρόνια χορήγηση. Η quetiapine προκαλεί μόνο ελαφρά καταληψία σε δόσεις ικανές να αποκλείσουν τους υποδοχείς D_2 της ντοπαμίνης. Η quetiapine παρουσιάζει εκλεκτικότητα προς το μεταιχμιακό σύστημα, προκαλώντας αποπολωτικό αποκλεισμό των μεσομεταιχμιακών αλλά όχι των μελανοραβδωτών ντοπαμινεργικών νευρώνων, μετά από χρόνια χορήγηση. Η quetiapine επιδεικνύει ελάχιστη προδιάθεση για δυστονία σε πιθήκους της οικογένειας Cebus, που ευαισθητοποιήθηκαν με haloperidol ή που δεν είχαν λάβει άλλα φάρμακα, μετά από οξεία και χρόνια χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.8).

Κλινική αποτελεσματικότητα:

Σχιζοφρένεια

Η αποτελεσματικότητα της quetiapine σε μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης στην θεραπεία της σχιζοφρένειας αποδείχθηκε σε μια μελέτη 6 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που πληρούσαν τα DSM-IV κριτήρια για σχιζοφρένεια και σε μια ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη αλλαγής από quetiapine άμεσης αποδέσμευσης σε quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης σε κλινικά σταθεροποιημένους εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Η κύρια παράμετρος έκβασης στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ήταν η μεταβολή της συνολικής βαθμολογίας της κλίμακας PANSS από την τιμή αναφοράς στην τελική εκτίμηση. Η quetiapine σε μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης χορηγούμενη σε δοσολογία 400 mg/ ημέρα, 600 mg/ημέρα και 800 mg/ημέρα συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική βελτίωση των ψυχωσικών συμπτωμάτων συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Το μέγεθος της δράσης των 600 mg και 800 mg ήταν μεγαλύτερο από τη δόση των 400 mg.

Στην 6 εβδομάδων ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη αλλαγής η κύρια παράμετρος έκβασης ήταν η αναλογία των ασθενών που έδειξαν απουσία αποτελεσματικότητας, δηλαδή αυτοί που διέκοψαν την θεραπεία της μελέτης λόγω απουσίας αποτελεσματικότητας ή αυτοί των οποίων η συνολική βαθμολογία της κλίμακας PANSS αυξήθηκε κατά 20% ή περισσότερο από την τυχαιοποίηση σε οποιαδήποτε επίσκεψη. Στους σταθεροποιημένους ασθενείς με quetiapine άμεσης αποδέσμευσης 400 mg μέχρι 800 mg, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε όταν οι ασθενείς άλλαξαν στην αντίστοιχη ημερήσια δόση της quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης χορηγούμενη μία φορά την ημέρα.

Σε μία μακροχρόνια μελέτη σε σταθεροποιημένους ασθενείς με σχιζοφρένεια που συνέχισαν τη θεραπεία με quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης για 16 εβδομάδες, η quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης ήταν πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο στην πρόληψη των υποτροπών. Ο αναμενόμενος κίνδυνος υποτροπών μετά από θεραπεία 6 μηνών ήταν 14,3% για την ομάδα στην οποία χορηγήθηκε quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης σε σύγκριση με 68,2% για το εικονικό φάρμακο. Η μέση δόση ήταν 669 mg. Δεν υπήρχαν επιπλέον ευρήματα ασφάλειας που να σχετίζονται με την θεραπεία με quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης για διάστημα έως 9 μήνες (διάμεση τιμή 7 μήνες). Ιδιαίτερα, με την μακρόχρονη θεραπεία με quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν αυξήθηκαν τα ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με το εξωπυραμιδικό σύστημα και την αύξηση του βάρους.

Διπολική διαταραχή

Στη θεραπεία μετρίων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων, σε δύο μελέτες μονοθεραπείας, η quetiapine έδειξε καλύτερη αποτελεσματικότητα από το εικονικό φάρμακο στην ελάττωση των μανιακών συμπτωμάτων σε 3 και 12 εβδομάδες. Σε μία συμπληρωματική μελέτη 3 εβδομάδων αποδείχθηκε περαιτέρω σημαντικότερη η αποτελεσματικότητα της quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η δοσολογία της quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης κυμαινόταν από 400 έως 800 mg/ημέρα και η μέση δοσολογία ήταν περίπου 600 mg/ημέρα. Τα στοιχεία που αφορούν την συγχορήγηση quetiapine με divalproex ή lithium στα οξεία 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 εβδομάδα 3. Μια δεύτερη μελέτη δεν απέδειξε αθροιστική δράση την εβδομάδα 6.

Σε μία κλινική μελέτη, σε ασθενείς με καταθλιπτικά επεισόδια σε διπολική I ή II διαταραχή, η quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης 300 mg/ημέρα έδειξε ανώτερη αποτελεσματικότητα από το εικονικό φάρμακο στη μείωση της συνολικής βαθμολογίας MADRS (κλίμακα αξιολόγησης της κατάθλιψης των Montgomery-Asberg).

Σε 4 επιπλέον κλινικές μελέτες με quetiapine, διάρκειας 8 εβδομάδων σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρά καταθλιπτικά επεισόδια σε διπολική I ή II διαταραχή, η quetiapine άμεσης αποδέσμευσης 300 mg και 600 mg ήταν σημαντικά ανώτερη από το εικονικό φάρμακο στους θεραπευόμενους ασθενείς για τις σχετικές μετρήσεις έκβασης: μέση βελτίωση στη MADRS και απόκρισης που οριζόταν ως τουλάχιστον 50% βελτίωση στη συνολική βαθμολογία MADRS σε σχέση με την αρχική. Δεν υπήρχε διαφορά στο μέγεθος της αποτελεσματικότητας ανάμεσα στους ασθενείς που πήραν 300 mg quetiapine άμεσης αποδέσμευσης και σε αυτούς που πήραν δόση 600 mg.

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

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

Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων με lithium και quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι εικονικού φαρμάκου και quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης σε ενήλικες ασθενείς με οξεία μανία, η διαφορά της μέσης βελτίωσης της

βαθμολογίας YMRS (κλίμακα βαθμολογίας της μανίας του Young) μεταξύ της ομάδας προσθήκης του lithium και της ομάδας προσθήκης του εικονικού φαρμάκου ήταν 2,8 μονάδες και η διαφορά στο % ποσοστό των ανταποκριθέντων (οριζόμενο ως 50% βελτίωση από την αρχική βαθμολογία YMRS) ήταν 11% (79% στην ομάδα προσθήκης του lithium έναντι 68% στην ομάδα προσθήκης του εικονικού φαρμάκου).

Σε μία μακροχρόνια μελέτη (μέχρι 2 χρόνια θεραπεία) όπου αξιολογήθηκε η πρόληψη υποτροπών σε ασθενείς με μανιακά, καταθλιπτικά ή μικτά θυμικά επεισόδια, η quetiapine ήταν ανώτερη του εικονικού φαρμάκου ως προς την αύξηση του χρόνου μέχρι την υποτροπή οποιουδήποτε θυμικού επεισοδίου (μανιακού, μικτού ή καταθλιπτικού), σε ασθενείς με διπολική διαταραχή I. Ο αριθμός των ασθενών με ένα επεισόδιο 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 lithium αντίστοιχα. Σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην quetiapine, όταν έγινε σύγκριση της συνέχισης θεραπείας με quetiapine με την αλλαγή θεραπείας σε lithium, τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η αλλαγή θεραπείας σε lithium δε φαίνεται να συνδέεται με την αύξηση του χρόνου μέχρι την υποτροπή των θυμικών επεισοδίων.

Μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια σε Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή

Σε δύο βραχυχρόνιες (6 εβδομάδες) μελέτες εντάχθηκαν ασθενείς που είχαν επιδείξει ανεπαρκή ανταπόκριση σε τουλάχιστον ένα αντικαταθλιπτικό. Η quetiapine 150 mg και 300 mg/ημέρα, χορηγούμενη ως επιπρόσθετη θεραπεία στη συνεχιζόμενη αντικαταθλιπτική θεραπεία (amitriptyline, bupropion, citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline ή venlafaxine) επέδειξε ανωτερότητα έναντι της μονοθεραπείας με αντικαταθλιπτικά στη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων όπως μετρήθηκε από τη βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας στη MADRS (μέση μεταβολή LS έναντι του εικονικού φαρμάκου 2-3,3 βαθμοί).

Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή δεν έχει αξιολογηθεί ως επιπρόσθετη θεραπεία, ωστόσο η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια έχει αξιολογηθεί σε ενήλικους ασθενείς ως μονοθεραπεία (βλ. παρακάτω).

Οι ακόλουθες μελέτες πραγματοποιήθηκαν με quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης ως μονοθεραπεία, ωστόσο η quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης ενδείκνυται μόνο για χρήση ως επιπρόσθετη θεραπεία:

Σε τρεις από τις τέσσερις βραχυχρόνιες (μέχρι 8 εβδομάδες) μελέτες μονοθεραπείας, σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, η quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης 50 mg, 150 mg και 300 mg/ημέρα επέδειξε ανώτερη αποτελεσματικότητα από το εικονικό φάρμακο στη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων όπως μετρήθηκε από τη βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας στην Montgomery- Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (μέση μεταβολή LS έναντι του εικονικού φαρμάκου 2-4 βαθμοί).

Σε μία μελέτη μονοθεραπείας για την πρόληψη υποτροπών, ασθενείς με καταθλιπτικά επεισόδια σταθεροποιημένοι σε ανοιχτή θεραπεία με quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης για τουλάχιστον 12 εβδομάδες τυχαιοποιήθηκαν είτε σε quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά ημερησίως είτε σε εικονικό φάρμακο για μέχρι και 52 εβδομάδες. Η μέση δόση της quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης κατά τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης φάσης ήταν 177 mg/ημέρα. Η συχνότητα εμφάνισης υποτροπής ήταν 14,2% για τους ασθενείς υπό θεραπεία με quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης και 34,4% για τους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Σε μία βραχυχρόνια (9 εβδομάδες) μελέτη με ηλικιωμένους ασθενείς χωρίς άνοια (ηλικίας 66 έως 89 ετών) με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, η quetiapine παρατεταμένης

αποδέσμευσης με ευέλικτη χορήγηση εύρους από 50 mg έως 300 mg/ημέρα επέδειξε ανώτερη αποτελεσματικότητα από το εικονικό φάρμακο στη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων όπως μετρήθηκε από τη βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας στη MADRS (μέση μεταβολή ελαχίστων τετραγώνων έναντι του εικονικού φαρμάκου -7,54). Σε αυτή τη μελέτη οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης έλαβαν 50 mg/ημέρα την Ημέρα 1-3, ενώ η δόση μπορούσε να αυξηθεί στα 100 mg/ημέρα την Ημέρα 4, 150 mg/ημέρα την Ημέρα 8 και μέχρι τα 300 mg/ημέρα ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και την ανοχή. Η μέση δόση της quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης ήταν 160 mg/ημέρα. Εκτός από τη συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.8 και 'Κλινική Ασφάλεια' παρακάτω) η ανοχή στην quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά ημερησίως σε ηλικιωμένους ασθενείς ήταν συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικες (ηλικίας 18-65 ετών). Η αναλογία των τυχαιοποιημένων ασθενών ηλικίας άνω των 75 ετών ήταν 19%.

Κλινική ασφάλεια

Σε βραχυχρόνιες κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο στη σχιζοφρένεια και στη διπολική μανία η συνολική συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν παρόμοια με το εικονικό φάρμακο (σχιζοφρένεια: 7,8% για την quetiapine και 8,0% για το εικονικό φάρμακο, διπολική μανία: 11,2% για την quetiapine και 11,4% για το εικονικό φάρμακο). Υψηλότερη αναλογία εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων παρατηρήθηκε στους ασθενείς υπό θεραπεία με quetiapine σε σύγκριση με εκείνους υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο σε βραχυχρόνιες κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και διπολική κατάθλιψη. Σε βραχυχρόνιες κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο στη διπολική κατάθλιψη η συνολική συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν 8,9% για την quetiapine σε σύγκριση με 3,8% για το εικονικό φάρμακο. Σε βραχυχρόνιες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες μονοθεραπείας σε μείζονα καταθλιπτική διαταραχή η συνολική συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν 5,4% για την quetiapine και 3,2% για το εικονικό φάρμακο. Σε βραχυχρόνια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη μονοθεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, η συνολική συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν 9,0% για την quetiapine και 2,3% για το εικονικό φάρμακο. Τόσο στη διπολική κατάθλιψη όσο και στην μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, η συχνότητα εμφάνισης των εξοκρινόμενων ανεπιθύμητων συμβάντων (π.χ ακαθισία, εξωπυραμιδική διαταραχή, τρόμος, δυσκινησία, δυστονία, ανησυχία, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα και μυϊκή δυσκαμψία) δεν ξεπερνούσε το 4% σε οποιαδήποτε ομάδα θεραπείας.

Σε βραχυχρόνιες κλινικές μελέτες (που κυμαίνονται από 3 έως 8 εβδομάδες) ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο με σταθερή δόση (50 mg/ημέρα έως 800 mg/ημέρα), η μέση αύξηση του σωματικού βάρους για τους ασθενείς υπό θεραπεία με quetiapine κυμάνθηκε από 0,8 kg για την ημερήσια δόση των 50 mg έως 1,4 kg για την ημερήσια δόση των 600 mg (με χαμηλότερη πρόσληψη για την ημερήσια δόση των 800 mg), σε σύγκριση με τα 0,2 kg για τους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό επί τοις εκατό των ασθενών υπό θεραπεία με quetiapine που προσέλαβαν $\geq 7\%$ του σωματικού βάρους κυμάνθηκε από 5,3% για την ημερήσια δόση των 50 mg έως 15,5% για την ημερήσια δόση των 400 mg (με χαμηλότερη πρόσληψη για τις ημερήσιες δόσεις των 600 και 800 mg), σε σύγκριση με το 3,7% για τους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων με lithium και quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι εικονικού φαρμάκου και quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης σε ενήλικες ασθενείς με οξεία μανία, έδειξε ότι ο συνδυασμός quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης με lithium οδηγεί σε περισσότερα ανεπιθύμητα συμβάντα (63% έναντι 48% στην quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης σε συνδυασμό με εικονικό φάρμακο). Τα αποτελέσματα ασφάλειας έδειξαν υψηλότερη συχνότητα αναφερόμενων εξωπυραμιδικών

συμπτωμάτων στο 16,8% των ασθενών της ομάδας προσθήκης του lithium και στο 6,6% της ομάδας προσθήκης του εικονικού φαρμάκου, η πλειοψηφία των οποίων περιελάμβανε τρόμο, αναφερόμενο στο 15,6% των ασθενών της ομάδας προσθήκης του lithium και στο 4,9% της ομάδας προσθήκης του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα της υπνηλίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα λήψης quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης και lithium (12,7%) σε σύγκριση με την ομάδα λήψης της quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης με εικονικό φάρμακο (5,5%). Επιπλέον, υψηλότερο ποσοστό των ασθενών στην ομάδα προσθήκης του lithium (8,0%) είχαν πρόσληψη βάρους ($\geq 7\%$) στο τέλος της θεραπείας σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών με προσθήκη εικονικού φαρμάκου (4,7%).

Πιο μακροχρόνιες μελέτες πρόληψης υποτροπών είχαν μια ανοιχτή περίοδο (που κυμαινόταν από 4 έως 36 εβδομάδες) κατά τη διάρκεια της οποίας χορηγήθηκε στους ασθενείς quetiapine, και στη συνέχεια ακολούθησε μια τυχαιοποιημένη περίοδος διακοπής κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε quetiapine ή εικονικό φάρμακο. Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε quetiapine, η μέση αύξηση του σωματικού βάρους κατά την ανοιχτή περίοδο ήταν 2,56 kg και μέχρι την εβδομάδα 48 της τυχαιοποιημένης περιόδου, η μέση αύξηση του σωματικού βάρους ήταν 3,22 kg σε σύγκριση με την αρχική τιμή της ανοιχτής περιόδου. Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο, η μέση αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της ανοιχτής περιόδου ήταν 2,39 kg και μέχρι την εβδομάδα 48 της τυχαιοποιημένης περιόδου η μέση αύξηση του σωματικού βάρους ήταν 0,89 kg, σε σύγκριση με την αρχική τιμή της ανοιχτής περιόδου.

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς με ψύχωση σχετιζόμενη με άνοια, η συχνότητα των ανεπιθύμητων συμβάντων 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.

Σε όλες τις βραχυχρόνιες κλινικές μελέτες μονοθεραπείας ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς με αριθμό ουδετερόφιλων κατά την έναρξη $\geq 1,5 \times 10^9/L$, η συχνότητα εμφάνισης τουλάχιστον ενός περιστατικού με μεταβολή του αριθμού ουδετερόφιλων $< 1,5 \times 10^9/L$ ήταν 1,9% σε ασθενείς που χορηγήθηκε quetiapine, σε σύγκριση με 1,5% σε ασθενείς που χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης μεταβολών σε $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ ήταν η ίδια (0,2%) σε ασθενείς που χορηγήθηκε quetiapine με τους ασθενείς που χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Σε όλες τις κλινικές μελέτες (ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, ανοικτές, συγκριτικές με δραστική ουσία) σε ασθενείς με αριθμό ουδετερόφιλων κατά την έναρξη $\geq 1,5 \times 10^9/L$, η συχνότητα εμφάνισης τουλάχιστον ενός περιστατικού με μεταβολή του αριθμού ουδετερόφιλων $< 1,5 \times 10^9/L$ ήταν 2,9% και με $< 0,5 \times 10^9/L$ ήταν 0,21% σε ασθενείς που χορηγήθηκε quetiapine.

Η θεραπεία με quetiapine συσχετίστηκε με δόσοεξαρτώμενες μειώσεις στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών. Η συχνότητα εμφάνισης μεταβολών της TSH ήταν 3,2 % για την quetiapine έναντι 2,7 % για το εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης αμοιβαίων πιθανά κλινικά σημαντικών μεταβολών τόσο της T3 όσο και της T4 και της TSH σε αυτές τις μελέτες ήταν σπάνια, και οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν στα επίπεδα των ορμονών του θυρεοειδούς δεν συσχετίστηκαν με κλινικά συμπτώματα υποθυρεοειδισμού. Η μείωση της συνολικής και της ελεύθερης T4 ήταν μέγιστη κατά τις πρώτες έξι εβδομάδες της θεραπείας με quetiapine, χωρίς περαιτέρω μείωση κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας. Περίπου στα 2/3 του συνόλου των περιπτώσεων, η διακοπή της θεραπείας με quetiapine συνοδευόταν από αντιστροφή των επιδράσεων στην ολική και την ελεύθερη T₄, ανεξάρτητα από τη διάρκεια της θεραπείας.

Καταρράκτης/θολερότητα φακού

Σε μία κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της πιθανότητας δημιουργίας καταρράκτη από την quetiapine (200-800 mg/ημέρα) έναντι της risperidone (2-8 mg/ημέρα) σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, το ποσοστό των ασθενών με αυξημένο

βαθμό θολερότητας του φακού δεν ήταν υψηλότερο με quetiapine (4%) σε σύγκριση με risperidone (10%), για ασθενείς με έκθεση τουλάχιστον 21 μηνών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Κλινική αποτελεσματικότητα

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 χορηγούμενες δύο ή τρεις φορές ημερησίως.

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

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

Σε μια τρίτη βραχυχρόνια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη μονοθεραπείας με quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης σε παιδιά και εφήβους ασθενείς (ηλικίας 10-17 ετών) με διπολική κατάθλιψη, δεν καταδείχθηκε αποτελεσματικότητα.

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

Κλινική ασφάλεια

Στις βραχυχρόνιες παιδιατρικές μελέτες με quetiapine οι οποίες περιγράφηκαν ανωτέρω, τα ποσοστά εξωπυραμικών συμπτωμάτων στο σκέλος της ενεργού θεραπείας έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 12,9% έναντι 5,3% στη μελέτη της σχιζοφρένειας, 3,6% έναντι 1,1% στη μελέτη της διπολικής μανίας και 1,1% έναντι 0% στη μελέτη της διπολικής κατάθλιψης. Τα ποσοστά πρόσληψης σωματικού βάρους \geq 7% σε σχέση με το αρχικό σωματικό βάρος στο ενεργό σκέλος έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 17% έναντι 2,5% στις μελέτες της σχιζοφρένειας και της διπολικής μανίας, και 13,7% έναντι 6,8% στη μελέτη της διπολικής κατάθλιψης. Τα ποσοστά των σχετικών με αυτοκτονία συμβάντων στο σκέλος της ενεργού θεραπείας έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 1,4% έναντι 1,3% στη μελέτη της σχιζοφρένειας, 1,0% έναντι 0% στη μελέτη της διπολικής μανίας και 1,1% έναντι 0% στη μελέτη της διπολικής κατάθλιψης. Κατά τη διάρκεια μιας παρατεταμένης φάσης παρακολούθησης των ασθενών της μελέτης διπολικής κατάθλιψης μετά το τέλος της θεραπείας, υπήρξαν δύο επιπλέον σχετιζόμενα με αυτοκτονία συμβάντα σε δύο ασθενείς. Ένας από τους ασθενείς αυτούς λάμβανε quetiapine όταν παρουσιάστηκε το συμβάν.

Μακροχρόνια ασφάλεια

Μία ανοιχτή 26 εβδομάδων επέκταση των μελετών οξείας φάσης (n=380 ασθενείς), με ευέλικτη δοσολόγηση της quetiapine 400-800 mg/ημέρα, παρείχε επιπλέον δεδομένα ασφάλειας. Αναφέρθηκαν αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης σε παιδιά και εφήβους, ενώ αυξημένη όρεξη, εξωπυραμδικά συμπτώματα και αυξήσεις της προλακτίνης του ορού αναφέρθηκαν με υψηλότερη συχνότητα σε παιδιά και εφήβους παρά σε ενήλικες ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Αναφορικά με την πρόσληψη του σωματικού βάρους, έπειτα από προσαρμογή ως προς τη φυσιολογική ανάπτυξη μακροπρόθεσμα, χρησιμοποιήθηκε η αύξηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) με ελάχιστη τυπική απόκλιση 0,5, σε σχέση με την αρχική τιμή ως ένδειξη κλινικά σημαντικής μεταβολής. Το 18,3% των ασθενών που έλαβαν quetiapine για διάστημα τουλάχιστον 26 εβδομάδων πληρούσαν το κριτήριο αυτό.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση:

Η quetiapine απορροφάται καλά μετά από χορήγηση από το στόμα. Η quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης επιτυγχάνει μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της quetiapine και της norquetiapine περίπου 6 ώρες μετά την χορήγηση (T_{max}). Σε σταθερή κατάσταση οι μέγιστες μοριακές συγκεντρώσεις του δραστικού μεταβολίτη norquetiapine είναι 35% αυτών που παρατηρούνται για την quetiapine.

Η φαρμακοκινητική της quetiapine και της norquetiapine είναι γραμμική και ανάλογη με τη δόση μέχρι τα 800 mg χορηγούμενα μία φορά την ημέρα. Όταν συγκρίνεται η quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης χορηγούμενη μία φορά την ημέρα με την ίδια συνολική ημερήσια δόση της quetiapine fumarate άμεσης αποδέσμευσης (quetiapine άμεσης αποδέσμευσης) χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα, το εμβαδόν της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος – χρόνου (AUC) είναι αντίστοιχο, αλλά η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) είναι 13% χαμηλότερη σε σταθερή κατάσταση. Όταν συγκρίνεται η quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης με την quetiapine άμεσης αποδέσμευσης, το εμβαδόν της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) του μεταβολίτη nor-quetiapine είναι 18% χαμηλότερο.

Σε μία μελέτη που εξέτασε την επίδραση της τροφής στη βιοδιαθεσιμότητα της quetiapine, βρέθηκε ότι τα πολύ λιπαρά γεύματα προκαλούν στατιστικά σημαντική αύξηση στη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) και στο εμβαδόν της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) της quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης, περίπου 50% και 20% αντίστοιχα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η επίδραση των πολύ λιπαρών γευμάτων στη φαρμακοτεχνική μορφή μπορεί να είναι μεγαλύτερη. Αντιθέτως, ένα ελαφρύ γεύμα δεν έχει σημαντική δράση στη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) και στο εμβαδόν της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) της quetiapine. Συνιστάται η quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης να λαμβάνεται μία φορά την ημέρα χωρίς τροφή.

Κατανομή:

Η quetiapine συνδέεται σε ποσοστό περίπου 83% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός:

Η quetiapine μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ, με τη μητρική ένωση να αντιστοιχεί σε ποσοστό μικρότερο από το 5% των αναλλοίωτων συστατικών που σχετίζονται με το φάρμακο, που ανευρίσκονται στα ούρα ή στα κόπρανα, μετά τη χορήγηση ραδιοσημασμένης quetiapine.

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. Η norquetiapine κυρίως σχηματίζεται και αποβάλλεται μέσω του CYP3A4.

Σε μελέτες *in vitro* έχει βρεθεί ότι η quetiapine και αρκετοί από τους μεταβολίτες της (συμπεριλαμβανόμενης της norquetiapine), είναι ασθενείς αναστολείς της δράσης του κυτοχρώματος P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 και 3A4 στον άνθρωπο. *In vitro* παρατηρείται αναστολή του CYP μόνο σε συγκεντρώσεις περίπου 5 έως 50 φορές μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρούνται με δόσεις που κυμαίνονται από 300 έως 800 mg/ημέρα στον άνθρωπο. Με βάση αυτά τα *in vitro* αποτελέσματα, θεωρείται απίθανο η συγχρόνηση 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 επαγωγή στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Ωστόσο, σε μια ειδική μελέτη αλληλεπίδρασης σε ψυχωσικούς ασθενείς, δεν παρατηρήθηκε αύξηση στη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450 μετά τη χορήγηση quetiapine.

Αποβολή:

Οι χρόνοι ημίσειας ζωής της αποβολής της quetiapine και της norquetiapine είναι περίπου 7 και 12 ώρες αντίστοιχα. Περίπου το 73% του ραδιοσημασμένου φαρμάκου εκκρίνεται στα ούρα και το 21% στα κόπρανα με λιγότερο από 5% της ραδιενέργειας να αντιπροσωπεύει αμετάβλητα συστατικά που σχετίζονται με το φάρμακο. Το μέσο μοριακό κλάσμα δόσης της ελεύθερης quetiapine και ο δραστικός μεταβολίτης που ανευρίσκεται στο ανθρώπινο πλάσμα, η norquetiapine, απεκκρίνονται στα ούρα σε ποσοστό <5%.

Ειδικοί πληθυσμοί

Φύλο:

Η κινητική της quetiapine δε διαφέρει μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Ηλικιωμένοι:

Η μέση τιμή κάθαρσης της quetiapine στους ηλικιωμένους είναι περίπου κατά 30% έως 50% χαμηλότερη από αυτήν που παρατηρείται σε άτομα ηλικίας από 18 έως 65 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία:

Η μέση τιμή κάθαρσης της quetiapine στο πλάσμα μειώθηκε κατά περίπου 25% σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min/1,73m²), αλλά οι κατ' άτομο τιμές κάθαρσης βρίσκονται μέσα στο εύρος τιμών των φυσιολογικών ατόμων.

Ηπατική δυσλειτουργία:

Η μέση κάθαρση της quetiapine στο πλάσμα μειώνεται κατά περίπου 25% σε άτομα με γνωστή ηπατική δυσλειτουργία (σταθερή αλκοολική κίρρωση). Εφόσον η quetiapine μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ, σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία αναμένονται αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα. Μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σ' αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

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 ως προς τη δόση επίπεδα στο πλάσμα της μητρικής ένωσης, quetiapine, σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 10-17 ετών) ήταν γενικώς παρόμοια με αυτά των ενηλίκων, αν και η C_{max} στα παιδιά ήταν στο υψηλότερο όριο της κλίμακας που παρατηρείται στους ενήλικες. Οι AUC και C_{max} του δραστικού μεταβολίτη, norquetiapine, ήταν υψηλότερες, περίπου κατά 62% και 49% σε

παιδιά (10-12 ετών), αντίστοιχα και 28% και 14% σε εφήβους (13-17 ετών), αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους ενήλικες.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για την quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης σε παιδιά και εφήβους.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπήρξαν στοιχεία γονοτοξικότητας σε μια σειρά γονοτοξικών 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 T_3 στο πλάσμα, μειωμένη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης και μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων και των λευκοκυττάρων στο αίμα, και σε σκύλους θολερότητα του φακού του οφθαλμού και καταρράκτης (για καταρράκτη/θολερότητα φακού βλ. παράγραφο 5.1).

Σε μια μελέτη εμβρυϊκής τοξικότητας που πραγματοποιήθηκε σε κουνέλια, αυξήθηκε η συχνότητα κάμψης του καρπού και του ταρσού στα έμβρυα. Η επίδραση αυτή εμφανίστηκε παρουσία εμφανών επιδράσεων στη μητέρα, όπως μειωμένο βάρος σώματος. Οι επιδράσεις αυτές ήταν εμφανείς σε επίπεδα έκθεσης της μητέρας παρόμοια ή ελαφρώς υψηλότερα από εκείνα στον άνθρωπο στη μέγιστη θεραπευτική δόση. Η σημασία του ευρήματος αυτού για τον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Σε μια μελέτη γονιμότητας που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν ελάχιστη μείωση της ανδρικής γονιμότητας και ψευδοκύηση, παρατεταμένες περιόδοι διοίστρου, αυξημένο χρονικό διάστημα προ συνουσίας και μειωμένη συχνότητα κνήσεων. Οι επιδράσεις αυτές σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα προλακτίνης και δεν σχετίζονται άμεσα με τον άνθρωπο λόγω των διαφορών μεταξύ των ειδών στον ορμονικό έλεγχο της αναπαραγωγής.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας

Hypromellose 2910
Hypromellose 2208
Cellulose microcrystalline
Sodium citrate anhydrous
Magnesium stearate

Επικάλυψη

Titanium dioxide (E171)
Hypromellose 2910
Macrogol 400
Polysorbate 80
Iron oxide yellow (E172) (50 mg, 200 mg, 300 mg only)
Iron oxide red (E172) (50 mg, 200 mg, 300 mg only)
Iron oxide black (E172) (50 mg, 300 mg only)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κυψέλες (blisters) αλουμινίου
3 χρόνια

Περιέκτες HDPE
2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

- Κυψέλες (blisters) από PVC/Aclar – Αλουμίνιο μέσα σε χάρτινα κουτιά
50 mg: 10, 10x1 (διάτρητη κυψέλη μονάδας δόσης), 30, 30x1 (διάτρητη κυψέλη μονάδας δόσης), 60 ή 60x1 (διάτρητη κυψέλη μονάδας δόσης) δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
150 mg: 30, 30x1 (διάτρητη κυψέλη μονάδας δόσης), 60 ή 60x1 (διάτρητη κυψέλη μονάδας δόσης) δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
200 mg: 10, 10x1 (διάτρητη κυψέλη μονάδας δόσης), 30, 30x1 (διάτρητη κυψέλη μονάδας δόσης), 60, 60x1 (διάτρητη κυψέλη μονάδας δόσης), 100 ή 100x1 (διάτρητη κυψέλη μονάδας δόσης) δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
300 mg: 10, 10x1 (διάτρητη κυψέλη μονάδας δόσης), 30, 30x1 (διάτρητη κυψέλη μονάδας δόσης), 60, 60x1 (διάτρητη κυψέλη μονάδας δόσης), 100 ή 100x1 (διάτρητη κυψέλη μονάδας δόσης) δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
400 mg: 10, 10x1 (διάτρητη κυψέλη μονάδας δόσης), 30, 30x1 (διάτρητη κυψέλη μονάδας δόσης), 60, 60x1 (διάτρητη κυψέλη μονάδας δόσης), 100 ή 100x1 (διάτρητη κυψέλη μονάδας δόσης) δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

- Περιέκτες HDPE που περιέχουν 60 δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας:

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ., Αγίου Δημητρίου 63, 17456, Άλιμος, τηλ.: 210 99 36 410

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

15257/05-03-2015 50mg
15254/05-03-2015 150mg
15252/05-03-2015 200mg
15261/05-03-2015 300mg
15253/05-03-2015 400mg

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

05 Μαρτίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ