**ΠEPIΛHΨH XAPAKTHPIΣTIKΩN TOY ΠPOΪONTOΣ**

**1. ONOMAΣIA TOY ΦAPMAKEYTIKOY ΠPOΪONTOΣ**

 **QUAPIANOL 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

 **QUAPIANOL 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

 **QUAPIANOL 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

 **QUAPIANOL 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

**2. ΠOIOTIKH KAI ΠOΣOTIKH ΣYNΘEΣH**

Tα δισκίαQUAPIANOL25 mg περιέχουν 25 mg quetiapine (ως quetiapine fumarate).

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: 5.167 mg lactose monohydrate ανά δισκίο.

Tα δισκία QUAPIANOL 100 mg περιέχουν 100 mg quetiapine (ως quetiapine fumarate).

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: 20.667 mg lactose monohydrate ανά δισκίο.

Τα δισκία QUAPIANOL 200 mg περιέχουν 200 mg quetiapine (ως quetiapine fumarate).

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: 41,333 mg lactose monohydrate ανά δισκίο.

Τα δισκία QUAPIANOL 300 mg περιέχουν 300 mg quetiapine (ως quetiapine fumarate).

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: 62,0 mg lactose monohydrate ανά δισκίο.

 Για πλήρη λίστα των εκδόχων βλέπε λήμμα 6.1.

**3. ΦAPMAKOTEXNIKH MOPΦH**

TαQUAPIANOL *επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 25 mg*, είναι χρώματος ροδακινί, στρογγυλά αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία µε την ένδειξη ‘Ε 52’στη μία πλευρά και κενό στην άλλη πλευρά.

ΤαQUAPIANOL *επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 100 mg*, είναι χρώματος κίτρινου, στρογγυλά αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία µε την ένδειξη ‘Ε 53’στη μία πλευρά και κενό στην άλλη πλευρά.

Τα QUAPIANOL *επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 200 mg*, είναι χρώματος λευκού, στρογγυλά αμφίκυρτα µε την ένδειξη ‘Ε 55’στη μία πλευρά και κενό στην άλλη πλευρά.

Τα QUAPIANOL *επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 300 mg*, είναι χρώματος λευκού, με σχήμα κάψουλας αμφίκυρτα µε την ένδειξη ‘Ε 56’στη μία πλευρά και κενό στην άλλη πλευρά.

**4. KΛINIKA ΣTOIXEIA**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το QUAPIANOL ενδείκνυται:

* Στη θεραπεία της σχιζοφρένειας.

 Το QUAPIANOL ενδείκνυται στη θεραπεία της διπολικής διαταραχής:

* Για τη θεραπεία των μετρίων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων στα πλαίσια της διπολικής διαταραχής
* Για την 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**

Υπάρχουν διαφορετικά δοσολογικά σχήματα για κάθε ένδειξη. Ως εκ τούτου πρέπει να διασφαλίζεται οτι οι ασθενείς λαμβάνουν ξεκάθαρες πληροφορίες αναφορικά με την κατάλληλη δοσολογία για την κατάστασή τους.

 Tο QUAPIANOL μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τη λήψη τροφής.

**Eνήλικες:**

**Για την θεραπεία της σχιζοφρένειας**

Για την θεραπεία της σχιζοφρένειας, το QUAPIANOL 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 την θεραπεία των μετρίων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων στη διπολική διαταραχή**

Για την θεραπεία των μανιακών επεισοδίων που σχετίζονται με διπολική διαταραχή, το QUAPIANOL πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Η συνολική ημερήσια δόση για τις τέσσερις πρώτες ημέρες της θεραπείας είναι 100 mg (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 την θεραπεία των καταθλιπτικών επεισοδίων στη διπολική διαταραχή**

Το QUAPIANOL πρέπει να χορηγείται μία φορά την ημέρα πριν την βραδινή κατάκλιση. Η συνολική ημερήσια δόση για τις πρώτες τέσσερις ημέρες της θεραπείας είναι 50 mg (1η ημέρα), 100 mg (2η ημέρα), 200 mg (3η ημέρα), και 300 mg (4η ημέρα). 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 (βλέπε παράγραφο 5.1). Μεμονωμένοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από την δόση των 600 mg. Δόσεις μεγαλύτερες από 300 mg 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 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 στη quetiapine για οξεία θεραπεία της διπολικής διαταραχής πρέπει να συνεχίσουν την 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 800 mg/ημέρα χορηγούμενη δύο φορές την ημέρα. Είναι σημαντικό η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση να χρησιμοποιείται για την θεραπεία συντήρησης.

**Hλικιωμένοι:**

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

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

**Παιδιά και έφηβοι:**

Το QUAPIANOL δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους 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 με QUAPIANOL παρουσιάζονται στα λήμματα 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2.

**Nεφρική ανεπάρκεια:**

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

**Hπατική ανεπάρκεια:**

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

**4.3 Aντενδείξεις**

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

H 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. Iδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Καθώς το QUAPIANOL έχει αρκετές ενδείξεις, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το προφίλ ασφαλείας σε σχέση με την εξατομικευμένη διάγνωση του ασθενούς και τη δόση που χορηγείται.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η quetiapine δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών, λόγω έλλειψης δεδομένων που να υποστηρίζουν τη χρήση σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι επιπλέον του γνωστού προφίλ ασφάλειας που έχει προσδιοριστεί σε ενήλικες (βλ. 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 με quetiapine στη 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 με quetiapine, η quetiapine συσχετίστηκε με μία αυξημένη εμφάνιση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων (EPS) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς υπό θεραπεία για σχιζοφρένεια και διπολική μανία (βλ. λήμμα 4.8).

**Aυτοκτονία/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 τη κλινική εμπειρία, ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί στα πρώτα στάδια της βελτίωσης.

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.

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

Ασθενείς με ιστορικό περιστατικών σχετιζόμενων με αυτοκτονία, ή εκείνοι που παρουσιάζουν σημαντικού βαθμού αυτοκτονικό ιδεασμό πριν από την έναρξη της θεραπείας είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτοκτονικές σκέψεις ή απόπειρες αυτοκτονίας και γι αυτό πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μια μετα-ανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών με αντικαταθλιπτικά φάρμακα σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές, έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με τα αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 25 ετών.

Στενή παρακολούθηση των ασθενών και ιδιαίτερα αυτών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο θα πρέπει να συνδυάζεται με τη φαρμακευτική αγωγή, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας και μετά από αλλαγές στη δοσολογία. Οι ασθενείς (και αυτοί που φροντίζουν τους ασθενείς) θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση σχετικά με την ανάγκη παρακολούθησης για οποιαδήποτε κλινική επιδείνωση, αυτοκτονική συμπεριφορά ή σκέψεις και ασυνήθιστες αλλαγές στη συμπεριφορά και να αναζητήσουν άμεσα ιατρική συμβουλή εάν τα συμπτώματα αυτά εμφανισθούν.

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

**Eξωπυραμιδικά 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 αντιμετωπίσθηκαν για μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια σε διπολική διαταραχή. (βλ. λήμμα 4.8 και 5.1).

Η χρήση της quetiapine έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ακαθησίας, που χαρακτηρίζεται από μία υποκειμενικά δυσάρεστη ή βασανιστική ανησυχία και ανάγκη για κίνηση που συχνά συνοδεύεται από μία αδυναμία να καθίσει ή να παραμείνει σε ακινησία. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί εντός των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας. Σε ασθενείς που εμφανίζουν 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 quetiapine. Τα συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας μπορεί να επιδεινωθούν ή ακόμη να εμφανισθούν μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. λήμμα 4.8).

**Υπνηλία και ζάλη:**

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.

Η θεραπεία με quetiapine έχει συσχετισθεί με ορθοστατική υπόταση και σχετική ζάλη (βλέπε λήμμα 4.8) τα οποία, όπως η υπνηλία εκδηλώνονται συνήθως κατά την αρχική περίοδο της τιτλοποίησης της δόσης. Αυτό θα μπορούσε να αυξήσει την πιθανότητα τραυματισμού από ατύχημα (πτώση), ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλεύονται να είναι προσεκτικοί μέχρι να εξοικειωθούν με τις πιθανές παρενέργειες του φαρμάκου.

**Kαρδιαγγειακό:**

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

**Σπασμοί:**

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες δεν υπήρξε καμία 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. λήμμα 4.8)

 **Kακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο:**

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

**Σοβαρή ουδετεροπενία:**

Σε κλινικές μελέτες με quetiapine έχει αναφερθεί σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων <0,5 X 109/L), με συχνότητα εμφάνισης ασυνήθη. Οι περισσότερες περιπτώσεις σοβαρής ουδετεροπενίας εμφανίσθηκαν μέσα σε λίγους μήνες από την έναρξη της θεραπείας με quetiapine. Δεν υπάρχει εμφανής συσχέτιση με τη δόση. Mε βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, η λευκοπενία και/ή η ουδετεροπενία υποχωρούν μετά τη διακοπή της θεραπείας με quetiapine. 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).

**Aλληλεπιδράσεις**

Βλέπε επίσης 4.5

Η συγχορήγηση quetiapine 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 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 υπερισχύει του κινδύνου από τη διακοπή του επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων. Είναι σημαντικό, οποιαδήποτε αλλαγή στην 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 (βλέπε 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, οι ασθενείς (περιλαμβανομένων εκείνων με φυσιολογικές αρχικές τιμές) μπορεί να εμφανίσουν επιδείνωση στο μεταβολικό τους προφίλ κινδύνου, 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**

Η quetiapine δεν είναι εγκεκριμένη 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. Η quetiapine πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς, με παράγοντες υψηλού κινδύνου για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

Σε μια μετα-ανάλυση άτυπων αντιψυχωτικών, 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 την quetiapine, 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 θεωρούνται αναμενόμενες σε αυτόν τον πληθυσμό. Τα στοιχεία αυτά δεν τεκμηριώνουν αιτιολογική σχέση μεταξύ της θεραπείας με quetiapine και θανάτου σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια.

**Δυσφαγία**

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

 **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 προστατευτικά μέτρα.

**Παγκρεατίτιδα**

Έχει αναφερθεί παγκρεατίτιδα σε κλινικές μελέτες και κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Στις μετεγκριτικές αναφορές, ενώ δεν είχαν όλα τα περιστατικά παράγoντες κινδύνου, πολλοί ασθενείς είχαν παράγοντες, των οποίων είναι διαπιστωμένος ο συσχετισμός με την παγκρεατίτιδα, όπως αυξημένα τριγλυκερίδια (βλ. παράγραφο 4.4), χολολιθίαση και κατανάλωση αλκοόλ.

**Πρόσθετες πληροφορίες**

Τα στοιχεία σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση της quetiapine 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.

**Λακτόζη**

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

 **4.5 Aλληλεπιδράσεις 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 φάρμακα φαρμακευτικά προϊόντα και με αλκοόλ.

Tο ένζυμο (CYP) 3A4 του κυτοχρώματος P450 είναι πρωτίστως υπεύθυνο για τον 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. Bάσει αυτών η λήψη quetiapine μαζί με αναστολείς του ενζύμου (CYP) 3A4 αντενδείκνυται. Επίσης δεν συνιστάται η κατανάλωση χυμού γκρέϊπφρουτ 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 καρβαμαζεπίνη (έναν γνωστό επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων), παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της κάθαρσης της quetiapine κατά την συγχορήγησή της με καρβαμαζεπίνη. Συνέπεια της αύξησης αυτής της κάθαρσης αποτέλεσε η μείωση της συστηματικής συγκέντρωσης της 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 ακόμη μεγαλύτερο ποσοστό μείωσης. Λόγω αυτής της αλληλεπίδρασης, μπορεί να υπάρξουν μικρότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και να επηρεαστεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με quetiapine. H 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 quetiapine πρέπει να γίνεται μόνο όταν ο γιατρός εκτιμήσει ότι το όφελος από τη θεραπεία με quetiapine 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 του 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 quetiapine 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 quetiapine.

Η φαρμακοκινητική του βαλπροϊκού νατρίου και της quetiapine δεν μεταβλήθηκε σε κλινικά σημαντικά βαθμό όταν αυτά συγχορηγήθηκαν. Μια αναδρομική μελέτη παιδιών και εφήβων που έλαβαν βαλπροϊκό, quetiapine, ή και τα δύο, διαπίστωσε μια υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης λευκοπενίας και ουδετεροπενίας στην ομάδα της συνδυασμένης θεραπείας έναντι των ομάδων μονοθεραπείας.

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης με τα συνήθως 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 μεθαδόνη και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Συνιστάται επιβεβαίωση των αμφισβητούμενων αποτελεσμάτων του ανοσολογικού ελέγχου με κατάλληλη τεχνική χρωματογραφίας.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

H 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 εξετασθεί οι πιθανές επιδράσεις στους οφθαλμούς των εμβρύων. Συνεπώς, η quetiapine θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, μόνο εάν τα οφέλη δικαιολογούν τους πιθανούς κινδύνους. Σε κυήσεις όπου χορηγήθηκε quetiapine παρατηρήθηκαν συμπτώματα στερητικού συνδρόμου στα νεογνά.

Υπάρχουν δημοσιευμένες αναφορές απέκκρισης της quetiapine στο ανθρώπινο μητρικό γάλα, ωστόσο ο βαθμός απέκκρισης δεν ήταν σταθερός. Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες που θηλάζουν να αποφεύγουν το θηλασμό όταν λαμβάνουν quetiapine.

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 στερητικού συνδρόμου, 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.

**4.7 Επίδραση 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 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 quetiapine.

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών με quetiapine ταξινομούνται στον ακόλουθο πίνακα σύμφωνα με το υπόδειγμα που συστήνεται από το Συμβούλιο Διεθνών Oργανισμών Iατρικών Eπιστημών (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 (>1/1000, <1/100), σπάνιες (>1/10.000, <1/1000) και πολύ σπάνιες (<1/10.000). |
| *Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος* |
| *Πολύ συχνές:* | Μειωμένη αιμοσφαιρίνη23 |
| *Συνήθεις:* | Λευκοπενία1,29, μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, μειωμένα ηωσινόφιλα28 |
| *Ασυνήθεις:* | Θρομβοκυτταροπενία, αναιμία, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων14 |
| *Σπάνιες:* | ακοκκιοκυτταραιμία27 |
| *Άγνωστες:* | Ουδετεροπενία 1 |
| *Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος* |
| *Ασυνήθεις:* | Υπερευαισθησία (περιλαμβανομένων αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων) |
| *Πολύ σπάνιες:* | Αναφυλακτική αντίδραση6 |
| *Ενδοκρινολογικές διαταραχές* |
| *Συνήθεις:* | Υπερπρολακτιναιμία16, μειώσεις της ολικής Τ425, μειώσεις της ελεύθερης Τ425, μειώσεις της ολικής Τ325, αυξήσεις της TSH 25 |
| *Ασυνήθεις:* | Μειώσεις της ελεύθερης Τ325, υποθυρεοειδισμός22 |
| *Πολύ σπάνιες:* | Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης |
| *Mεταβολικές διαταραχές και διαταραχές θρέψης* |
| *Πολύ συχνές:* | Αυξήσεις του επιπέδου των τριγλυκεριδίων στον ορό11,31Αυξήσεις της ολικής χοληστερόλης (κυρίως LDL χοληστερόλης)12,31Μειώσεις της HDL χοληστερόλης18,31, αύξηση βάρους 9,31 |
| *Συνήθεις:* | Αυξημένη όρεξη , γλυκόζη αίματος αυξημένη σε υπεργλυκαιμικά επίπεδα7,31 |
| *Ασυνήθεις:* | Υπονατριαιμία20, Σακχαρώδης Διαβήτης1,5,6 |
| *Σπάνιες:* | Μεταβολικό σύνδρομο30 |
| *Ψυχιατρικές διαταραχές* |
| *Συνήθεις:* | Μη φυσιολογικά όνειρα και εφιάλτες, αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά21 |
| *Σπάνιες:* | Υπνοβασία και σχετικές αντιδράσεις, όπως ομιλία κατά τον ύπνο και σχετιζόμενη με τον ύπνο διατροφική διαταραχή |
| *Διαταραχές νευρικού συστήματος* |
| *Πολύ συχνές:* | Zάλη4,17, υπνηλία2,17, κεφαλαλγία |
| *Συνήθεις:* | Συγκοπή4,17, εξωπυραμιδικά συμπτώματα1, 22, δυσαρθρία |
| *Ασυνήθεις:* | Σπασμοί1, σύνδρομο ανήσυχων ποδών, όψιμη δυσκινησία1,6 |
| *Καρδιακές διαταραχές* |
| *Συνήθεις:* | Ταχυκαρδία4, Αίσθημα παλμών24 |
| *Ασυνήθεις:* | Παράταση του διαστήματος QT 1, 13, 19, Βραδυκαρδία33 |
| *Οφθαλμικές διαταραχές* |
| *Συνήθεις:* | Θάμβος οράσεως |
| *Αγγειακές διαταραχές* |
| *Συνήθεις:* | Ορθοστατική υπόταση 4, 17 |
| *Σπάνιες:* | Φλεβική θρομβοεμβολή 1 |
| *Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του μεσοθωρακίου και της θωρακικής χώρας*  |
| *Συνήθεις:* | Ρινίτιδα, δύσπνοια24 |
| *Γστρεντερικές διαταραχές* |
| *Πολύ συχνές:* | Ξηροστομία |
| *Συνήθεις:* | Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, έμετος26 |
| *Ασυνήθεις:* | Δυσφαγία8 |
| *Σπάνιες:* | Παγκρεατίτιδα1 |
| *Διαταραχές ήπατος-χοληφόρων* |
| *Συνήθεις:* | Αυξήσεις των τρανσαμινασών ορού (ALT, AST)3 , αυξήσεις των επιπέδων γ-GT3 |
| *Σπάνιες:* | Ίκτερος6, ηπατίτιδα |
| *Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού* |
| *Πολύ σπάνιες:* | Αγγειοοίδημα6, σύνδρομο Stevens-Johnson6 |
| *Μη γνωστής συχνότητας:* | Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα |
| *Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού* |
| *Πολύ σπάνιες:* | Ραβδομυόλυση |
| *Εγκυμοσύνη, λοχεία και περιγεννητικές καταστάσεις* |
| *Μη γνωστής συχνότητας:* | Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου των νεογνών32 |
| *Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος και μαστών* |
| *Ασυνήθεις:* | Σεξουαλική δυσλειτουργία |
| *Σπάνιες:* | Πριαπισμός, γαλακτόρροια, οίδημα μαστών, εμμηνορρυσιακή διαταραχή |
| *Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης* |
| *Πολύ συχνές:* | Συμπτώματα στέρησης (διακοπής)1,10 |
| *Συνήθεις:* | Ελαφρά αδυναμία, περιφερικό οίδημα, ευερεθιστότητα, πυρεξία |
| *Σπάνιες:* | Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο1, υποθερμία |
| *Εργαστηριακές* |
| *Σπάνιες:* | Αύξηση της φωσφοκινάσης της κρεατινίνης στο αίμα15 |

|  |  |
| --- | --- |
| 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 της quetiapine. |
| 3 | Aσυμπτωματική αύξηση (μεταβολή από το φυσιολογικό έως > 3X ULN σε οποιοδήποτε χρόνο) των επιπέδων των τρανσαμισανών του ορού (ΑLT, 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 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 ≥126 mg/dL (≥7,0 mmol/L) ή γλυκόζη αίματος άνευ νηστείας ≥200 mg/dL (≥11,1 mmol/L) σε μία τουλάχιστον περίπτωση. |
| 8 | Αύξηση στην αναλογία της δυσφαγίας με quetiapine έναντι του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες σε διπολική κατάθλιψη. |
| 9 | Βάσει >7% αύξησης του σωματικού βάρους από την έναρξη. Εμφανίζεται στους ενήλικες κυρίως κατά την 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, έμετος, ζάλη και ευερεθιστότητα. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των αντιδράσεων μειώθηκε σημαντικά 1 εβδομάδα μετά την διακοπή.  |
| 11 | Τριγλυκερίδια ≥200 mg/dL (≥2,258 mmol/L) (ασθενείς≥18 ετών) ή ≥150 mg/dL (≥1,694 mmol/L) (ασθενείς<18 ετών) τουλάχιστον σε μία περίπτωση  |
| 12 | Χοληστερόλη ≥240 mg/dL (≥6,2064 mmol/L) (ασθενείς≥18 ετών) ή ≥200 mg/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 κρεατινίνης στο αίμα δεν σχετίζεται με κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο  |
| 16 | Επίπεδα προλακτίνης (ασθενείς > των 18 ετών): >20μg/L (>869,56 pmol/L) άνδρες: >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) άρρενες:<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 >132 mmol/L σε ≤132 mmol/L τουλάχιστον σε μια περίπτωση |
| 21 | Περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με quetiapine ή αμέσως μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. λήμματα 4.4 και 5.1). |
| 22 | Βλέπε λήμμα 5.1 |
| 23 | 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 επισήμανση. Γι 'αυτούς τους ασθενείς, η μέση μέγιστη μείωση της αιμοσφαιρίνης ανά πάσα στιγμή, ήταν -1,50 g /dL. |
| 24 | Αυτές οι αναφορές συχνά συμβαίνουν στα πλαίσια ταχυκαρδίας, ζάλης, ορθοστατικής υπότασης και/ή υποκείμενης καρδιακής /αναπνευστικής νόσου |
| 25 | 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 Τ4, στην ολική Τ3 και στην ελεύθερη T3 ορίζονται ως <0,8 x LLN (pmol / L) και η μεταβολή του TSH είναι> 5 mIU / L, ανά πάσα στιγμή |
| 26 | Με βάση την αύξηση του ποσοστού του εμέτου σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών). |
| 27 | 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. |
| 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 των ηωσινόφιλων ορίζονται ως >1x 109 κύτταρα/L σε οποιοδήποτε χρόνο.  |
| 29 | 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 ≤ 3x109 κύτταρα/L σε οποιοδήποτε χρόνο. |
| 30 | Με βάση αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών μεταβολικού συνδρόμου από όλες τις κλινικές μελέτες με την quietapine. |
| 31 | Σε ορισμένους ασθενείς, παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες επιδείνωση περισσότερων του ενός μεταβολικών παραγόντων βάρους, γλυκόζης αίματος και λιπιδίων (βλ. παράγραφο 4.4). |
| 32 | Βλ. παράγραφο 4.6 |
| 33 |  Μπορεί να εμφανισθεί κατά την έναρξη της θεραπείας και σχετίζεται με υπόταση ή  συγκοπή. Η συχνότητα βασίζεται σε αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών βραδυκαρδίας  και σχετιζόμενων περιστατικών από όλες τις κλινικές μελέτες με την quietapine.  |

Περιστατικά παράτασης του QTc διαστήματος, κοιλιακής αρρυθμίας, αιφνιδίου 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).

 **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 έφηβους 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 (≥1/1000, <1/100), σπάνιες (≥1/10.000, <1/1000) και 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): >20 ug/L (>869.56 pmol/L) άντρες, >26 ug/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.

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 οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 213 2040380/337

Φαξ: + 30 210 6549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

**4.9 Yπερδοσολογία**

Γενικά, τα σημεία και τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν ήταν αυτά που προκύπτουν από την επίταση των γνωστών φαρμακολογικών δράσεων του φαρμάκου, δηλαδή λήθαργος και καταστολή, ταχυκαρδία και υπόταση.

Θανατηφόρα έκβαση αναφέρθηκε σε κλινικές μελέτες μετά από οξεία υπερδοσολογία με 13,6g quetiapine και μετά την κυκλοφορία σε δόσεις χαμηλές ως 6g quetiapine μόνο. Ωστόσο, αναφέρθηκε επίσης επιβίωση μετά από οξεία υπερδοσολογία μέχρι 30g quetiapine. Με βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν αναφορές υπερδοσολογίας μόνο με quetiapine που είχαν σαν συνέπεια θάνατο ή κώμα. Επίσης, τα ακόλουθα συμβάντα αναφέρθηκαν κατά τη ρύθμιση της υπερδοσολογίας σε μονοθεραπεία με την quetiapine: παράταση του διαστήματος QT, σπασμοί, επιληπτική κατάσταση, ραβδομυόλυση, αναπνευστική καταστολή, κατακράτηση ούρων, σύγχυση, παραλήρημα, και/ή διέγερση.

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

**Έλεγχος της υπερδοσολογίας**

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, περιλαμβανομένης 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 εξετασθεί το ενδεχόμενο πραγματοποίησης γαστρικής πλύσης σε σοβαρή δηλητηρίαση και αν είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί εντός μίας ώρας από την κατάποση. Πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση ενεργού άνθρακα.

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 επινεφρίνη και η ντοπαμίνη 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.

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

**5. ΦAPMAKOΛOΓIKEΣ IΔIOTHTEΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιψυχωσικά, διαζεπίνες, οξαζεπίνες, θειαζεπίνες και οξεπίνες

Κωδικός ΑTC: N05A H04

 **Μηχανισμός δράσης:**

H 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. H 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 προς τους υποδοχείς της 5HT2 σε σχέση με τους υποδοχείς D2, πιστεύεται ότι συμβάλλει στις κλινικές αντιψυχωσικές ιδιότητες της quetiapine 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). H 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 μουσκαρινικούς υποδοχείς ή τους υποδοχείς των βενζοδιαζεπινών.

 **Φαρμακοδυναμικές δράσεις:**

H 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:**

Σχιζοφρένεια

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 του quetiapine και του εικονικού φαρμάκου, στη συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ή στην ανάγκη συγχορήγησης αντιχολινεργικών. Μια μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, στην οποία αξιολογήθηκαν καθορισμένες δόσεις quetiapine στο εύρος από 75 έως 750 mg/ημέρα, δεν παρουσίασε στοιχεία αύξησης των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ή της σύγχρονης χρήσης αντιχολινεργικών. H μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της quetiapine IR 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 υποδηλώνει κάποια μακροχρόνια αποτελεσματικότητα.

Διπολική διαταραχή

Σε τέσσερις κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, στις οποίες αξιολογήθηκαν δόσεις quetiapine μέχρι 800 mg/ημέρα στην 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 της quetiapine και του εικονικού φαρμάκου, όσον αφορά την συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ή στην ανάγκη συγχορήγησης αντιχολινεργικών.

Στην θεραπεία μετρίων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων, σε δύο μελέτες μονοθεραπείας, της quetiapine έδειξε καλύτερη αποτελεσματικότητα από το εικονικό φάρμακο στην ελάττωση των μανιακών συμπτωμάτων σε 3 και 12 εβδομάδες. Δεν υπάρχουν στοιχεία από μακρόχρονες μελέτες που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της quetiapine στην πρόληψη μελλοντικών μανιακών ή καταθλιπτικών επεισοδίων. Τα στοιχεία που αφορούν την συγχορήγηση της 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 την διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας, στους ασθενείς που αποκρίθηκαν, ήταν περίπου 600 mg/ημέρα και περίπου το 85% από αυτούς ήταν εντός του εύρους δόσεων από 400 έως 800 mg/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 ΙR 300 mg και 600 mg 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 300 mg quetiapine IR 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 στο quetiapine IR 300 ή 600 mg ήταν αποτελεσματική συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά στα καταθλιπτικά συμπτώματα, αλλά όχι όσον αφορά στα μανιακά συμπτώματα.

Σε δύο μελέτες για τη 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 της διάθεσης ως προς την αύξηση του χρόνου μέχρι την υποτροπή οποιοδήποτε επεισοδίου (μανιακού, μικτού ή καταθλιπτικού). Το quetiapine χορηγήθηκε δύο φορές την ημέρα συνολικά 400 mg έως 800 mg την ημέρα σαν θεραπεία συγχορήγησης με λίθιο ή valproate.

Σε μία 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 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 της 5HT2 και τους D2 υποδοχείς, διατηρείται μέχρι 12 ώρες. H ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δόσεων μεγαλυτέρων από 800 mg/ημέρα δεν έχουν αξιολογηθεί.

 **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 τη quetiapine και 8,0% για το εικονικό φάρμακο, διπολική μανία: 11,2% για τη quetiapine και 11,4% για το εικονικό φάρμακο). Υψηλότερη αναλογία εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με quetiapine σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε βραχυχρόνιες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες 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 τη quetiapine σε σύγκριση με 3,8% για το εικονικό φάρμακο. Σε βραχυχρόνιες κλινικές μελέτες μονοθεραπείας ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε μείζονα καταθλιπτική διαταραχή η συνολική συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν 5,4% για το quetiapine XR και 3,2% για το εικονικό φάρμακο. Σε μία βραχυχρόνια κλινική μελέτη μονοθεραπείας ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε ηλικιωμένους ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή η συνολική συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν 9,0% για το quetiapine XR και 2,3% για το εικονικό φάρμακο. Τόσο στην διπολική κατάθλιψη όσο και στην μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, η συχνότητα εμφάνισης των εξατομικευμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (π.χ ακαθησία, εξωπυραμιδική διαταραχή, τρόμος, δυσκινησία, δυστονία, ανησυχία, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, ψυχοκινητική ανησυχία και μυϊκή δυσκαμψία) δεν ξεπερνούσε το 4% σε οποιαδήποτε ομάδα θεραπείας.

Σε βραχυχρόνιες, σταθερής δόσης (50mg/ημέραέως 800 mg/ημέρα), ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (που κυμαίνονται από 3 έως 8 εβδομάδες), η μέση αύξηση του σωματικού βάρους στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με quetiapine κυμαινόταν από 0,8 kg για την ημερήσια δόση των 50 mg έως 1,4 kg για την ημερήσια δόση των 600 mg (με χαμηλότερη αύξηση του σωματικού βάρους για την ημερήσια δόση των 800 mg), σε σύγκριση με 0,2 kg στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν quetiapine οι οποίοι αύξησαν ≥ 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 αύξηση του σωματικού βάρους για τις ημερήσιες δόσεις των 600 και 800 mg), σε σύγκριση με 3,7 % στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

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, 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 πρόσληψη βάρους κατά την ανοιχτή περίοδο ήταν 2,56 kg και μέχρι την εβδομάδα 48 της τυχαιοποιημένης περιόδου, η μέση πρόσληψη βάρους ήταν 3,22 kg σε σύγκριση με την αρχική τιμή της ανοιχτής περιόδου. Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο, η μέση πρόσληψη βάρους κατά τη διάρκεια της ανοιχτής περιόδου ήταν 2,39 kg και μέχρι την εβδομάδα 48 της τυχαιοποιημένης περιόδου η μέση πρόσληψη 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 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.

Σε όλες τις βραχυχρόνιες 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 σε μεταβολή του αριθμού ουδετερόφιλων <1,5 X 109/L ήταν 1,9% σε ασθενείς που χορηγήθηκε quetiapine, σε σύγκριση με 1,3% σε ασθενείς που χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης των μεταβολών σε >0,5-<1,0 x 109/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 ≥1,5 X 109/L, η συχνότητα εμφάνισης τουλάχιστον ενός περιστατικού με μεταβολή του αριθμό αριθμού ουδετερόφιλων 1,ήταν 2,και έως <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.

 H θεραπεία με quetiapine συσχετίσθηκε με δοσοεξαρτώμενες μειώσεις στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών. Η συχνότητα εμφάνισης μεταβολών της ήταν 3,2% για την quetiapine έναντι 2,7% για το εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης αμοιβαίων πιθανά κλινικά σημαντικών μεταβολών τόσο της Τ3 όσο και της Τ4 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 Τ4 μεγιστοποιήθηκε κατά τις πρώτες έξι εβδομάδες της θεραπείας με quetiapine χωρίς επιπλέον μείωση κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας. Περίπου στα 2/3 του συνόλου των περιπτώσεων, η διακοπή της θεραπείας με quetiapine σχετίστηκε με αντιστροφή των επιδράσεων στη συνολική και την ελεύθερη Τ4, ανεξαρτητα από τη διάρκεια της θεραπείας.

 Καταρράκτης/θολερότητα φακού

Σε μία κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της πιθανότητας δημιουργίας καταρράκτη του quetiapine (200-800 mg/ημέρα) έναντι της ρισπεριδόνης (2-8 mg) σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, το ποσοστό των ασθενών με αυξημένο βαθμό θολερότητας του φακού δεν ήταν υψηλότερη με quetiapine (4%) σε σύγκριση με ρισπεριδόνη (10%), για ασθενείς με έκθεση τουλάχιστον 21 μηνών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του 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 στο quetiapine. Η θεραπεία με quetiapine ξεκίνησε με 50 mg/ημέρα και τη 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 quetiapine 400 mg/ημέρα και ‑6,56 για quetiapine 600 mg/ημέρα. Τα ποσοστά ανταπόκρισης (βελτίωση YMRS≥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 με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία PANSS (δραστική μείων 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 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 φάρμακο 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**

Απορρόφηση

H quetiapine απορροφάται καλά και μεταβολίζεται εκτενώς μετά από χορήγηση από το στόμα. H βιοδιαθεσιμότητα της quetiapine δεν επηρεάζεται σημαντικά από την τροφή. Σε σταθερή κατάσταση οι μέγιστες μοριακές συγκεντρώσεις του δραστικού μεταβολίτη nor-quetiapine είναι 35% αυτών που παρατηρήθηκαν με την quetiapine.

H φαρμακοκινητική της quetiapine και της norquetiapine είναι γραμμική για όλες τις εγκεκριμένες δόσεις.

Κατανομή

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

Μεταβολισμός

H 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. Έρευνες in vitro απέδειξαν ότι το CYP3A4 είναι το κύριο ένζυμο που είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό της quetiapine που λαμβάνει χώραν μέσω του κυτοχρώματος P450. Η norquetiapine κυρίως παράγεται και μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4.

Περίπου το 73% ραδιοσημασμένων παραγώγων εκκρίνεται στα ούρα και το 21% στα κόπρανα.

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. 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. Mε βάση αυτά τα in vitro αποτελέσματα, θεωρείται απίθανο η συγχορήγηση της quetiapine με άλλα φάρμακα, να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική αναστολή του μεταβολισμού άλλου φαρμάκου μέσω του κυτοχρώματος P450. Από μελέτες σε ζώα φαίνεται ότι η προκαλέσει ενζυμική επαγωγή στα ένζυμα του . Ωστόσο, σε μια ειδική μελέτη αλληλεπίδρασης σε ψυχωτικούς ασθενείς, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450 μετά τη χορήγηση quetiapine.

Αποβολή

Oι χρόνοι ημιπεριόδου ζωής της αποβολής της quetiapine και της nor-quetiapine είναι περίπου 7 και 12 ώρες αντίστοιχα.

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%.

*Ειδικοί πληθυσμοί*

Φύλο

Η κινητική της quetiapine δεν διαφέρει μεταξύ αντρών και γυναικών.

Ηλικιωμένοι

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.

Νεφρική ανεπάρκεια

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. Ηπατική ανεπάρκεια

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 λήμμα 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμοςΠραγματοποιήθηκε 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, norquetiapine, 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 μια 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 θολερότητα του φακού του οφθαλμού και καταρράκτης. (Για καταρράκτη/θολερότητα φακού βλέπε λήμμα 5.1).

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

 **6. ΦAPMAKEYTIKA ΣTOIXEIA**

 **6.1 Kατάλογος εκδόχων**

***Πυρήνας:***

Povidone (K30)

Calcium Hydrogen phosphate Dihydrate

Microcrystalline cellulose

Sodium starch glycolate Type A

Lactose monohydrate

Magnesium stearate

Colloidal anhydrous silica

Talc

***Eπικάλυψη:***

Hypromellose 6 cps

Macrogol 400

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide yellow (E172) (δισκία 25 mg &100 mg)

Iron oxide red (E172) (δισκία 25 mg)

Black imprinting ink containing shellac and iron oxide black (δισκία 100 mg, 200 mg & 300 mg)

 **6.2 Aσυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

 **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

 **6.4 Iδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

 **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα QUAPIANOL επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διατίθενται σε blisters από PVC/aluminium foil.

 Συσκευασίες:

QUAPIANOL 25 mg, 100 mg, & 200 mg: 60 δισκία

 QUAPIANOL 300 mg: 30, 60 δισκία

 Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Oδηγίες Xρήσης και Xειρισμού**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. KATOXOΣ THΣ AΔEIAΣ KYKΛOΦOPIAΣ**

ΑΝΦΑΡΜ ΕΛΛΑΣ Α.Ε

Περικλέους 53-57,

15344 Γέρακας

Ελλάδα

**8. APIΘMOΣ AΔEIAΣ KYKΛOΦOPIAΣ**

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

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**