**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ONOMAΣIA TOY ΦAPMAKEYTIKOY ΠPOΪONTOΣ**

Serotiapin XR 50 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Serotiapin XR 150 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Serotiapin XR 200 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Serotiapin XR 300 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Serotiapin XR 400 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

**2. ΠOIOTIKH KAI ΠOΣOTIKH ΣYNΘEΣH**

To Serotiapin XR 50 mg περιέχει 50 mg quetiapine (ως quetiapine fumarate).

To Serotiapin XR 150 mg περιέχει 150 mg quetiapine (ως quetiapine fumarate).

To Serotiapin XR 200 mg περιέχει 200 mg quetiapine (ως quetiapine fumarate).

To Serotiapin XR 300 mg περιέχει 300 mg quetiapine (ως quetiapine fumarate).

To Serotiapin XR 400 mg περιέχει 400 mg quetiapine (ως quetiapine fumarate).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Το Serotiapin XR 50 mg περιέχει 140,925 mg λακτόζη ανά δισκίο.

Tο Serotiapin ΧR 150 mg περιέχει 75.69 mg λακτόζη ανά δισκίο.

Tο Serotiapin ΧR 200 mg περιέχει 40.7 mg λακτόζη ανά δισκίο.

Tο Serotiapin ΧR 300 mg περιέχει 61.05 mg λακτόζη ανά δισκίο.

Tο Serotiapin ΧR 400 mg περιέχει 81.4 mg λακτόζη ανά δισκίο.

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

**3. ΦAPMAKOTEXNIKH MOPΦH**

Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Τα δισκία Serotiapin XR 50 mg είναι χρώματος ροδακινί και φέρουν στην μία πλευρά τα στοιχεία “Q 50”.

Τα δισκία Serotiapin XR 150 mg είναι χρώματος λευκού και φέρουν στην μία πλευρά τα στοιχεία “AB2”.

Τα δισκία Serotiapin XR 200 mg είναι χρώματος κίτρινου και φέρουν στην μία πλευρά τα στοιχεία “I2”.

Τα δισκία Serotiapin XR 300 mg είναι χρώματος υποκίτρινου και φέρουν στην μία πλευρά τα στοιχεία “Q300”.

Τα δισκία Serotiapin XR 400 mg είναι χρώματος λευκού και φέρουν στην μία πλευρά τα στοιχεία “I4”.

**4. KΛINIKΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Serotiapin XR ενδείκνυται στην:

* θεραπεία της σχιζοφρένειας
* 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 μανιακών ή καταθλιπτικών επεισοδίων σε ασθενείς με διπολική διαταραχή οι οποίοι προηγουμένως είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία με quetiapine.
* επιπρόσθετη 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 του Serotiapin XR(βλ. παράγραφο 4.4).

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

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

Tο Serotiapin XR πρέπει να χορηγείται μία φορά την ημέρα, χωρίς τη λήψη τροφής. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην κόβονται, μασιόνται ή θρυμματίζονται.

*Eνήλικες*

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

Το Serotiapin XR πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μία ώρα πριν το γεύμα. Η ημερήσια δόση κατά την έναρξη της θεραπείας είναι 300 mg την 1η ημέρα και 600 mg την 2η ημέρα. 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 Serotiapin XR πρέπει να χορηγείται 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 (βλ. 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 στο Serotiapin XR για οξεία θεραπεία της διπολικής διαταραχής πρέπει να συνεχίσουν το Serotiapin XR στην ίδια δόση χορηγούμενη πριν τη βραδινή κατάκλιση. Η δόση του Serotiapin XR 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 επιπρόσθετη θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων σε Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή*

Το Serotiapin XR πρέπει να χορηγείται πριν την νυχτερινή κατάκλιση. Η ημερήσια δόση κατά την έναρξη της θεραπείας είναι 50 mg την 1η και 2η ημέρα, και 150 mg την 3η και 4η ημέρα. Αντικαταθλιπτική δράση παρατηρήθηκε με 150 και 300 mg/ημέρα σε βραχυχρόνιες μελέτες ως επιπρόσθετη θεραπεία (με αμιτριπτυλίνη, βουπροπιόνη, σιταλοπράμη, ντουλοξετίνη, εσιταλοπράμη, φλουοξετίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη και βενλαφαξίνη – βλ. παράγραφο 5.1) και με 50 mg/ημέρα σε βραχυχρόνιες μελέτες μονοθεραπείας. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για ανεπιθύμητες ενέργειες 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 ξεχωριστά.

*Αλλαγή από το Serotiapin δισκία άμεσης αποδέσμευσης*

Για πιο εύκολο δοσολογικό σχήμα, οι ασθενείς στους οποίους ήδη χορηγούνται χωριστές δόσεις των δισκίων Serotiapin άμεσης αποδέσμευσης μπορούν να μεταφερθούν στο Serotiapin XR λαμβάνοντας την αντίστοιχη συνολική ημερήσια δόση μία φορά την ημέρα. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δοσολογίας για κάθε ασθενή.

*Hλικιωμένοι*

Όπως και με άλλους αντιψυχωσικούς παράγοντες και αντικαταθλιπτικά, το Serotiapin XR 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. Η μέση τιμή κάθαρσης της quetiapine από το πλάσμα ήταν κατά 30 - 50% μειωμένη σε ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με τους νεώτερους ασθενείς. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινούν με 50 mg την ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξάνεται κατά 50 mg την ημέρα μέχρι την επίτευξη αποτελεσματικής δοσολογίας, ανάλογα με την κλινική απόκριση και την ανοχή κάθε ασθενούς.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια σε μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, η δόση πρέπει να ξεκινάει με 50 mg/ημέρα την 1η‑3η ημέρα, να αυξάνεται στα 100 mg/ημέρα την 4η ημέρα και στα 150 mg/ημέρα την 8η ημέρα. Πρέπει να χρησιμοποιηθεί η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση, ξεκινώντας από 50 mg/ημέρα. Με βάση την αξιολόγηση του κάθε ασθενούς ξεχωριστά, αν απαιτείται αύξηση της δόσης στα 300 mg/ημέρα αυτό δεν πρέπει να γίνεται πριν την 22η 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 Serotiapin XR 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 παρουσιάζονται στις παραγράφους 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 Serotiapin XR 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 50 mg την ημέρα. H δόση μπορεί να αυξάνεται κατά 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 συγχορήγηση με αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4, όπως αναστολείς της HIV-πρωτεάσης, αντιμυκητισιακοί παράγοντες της ομάδας των αζολών, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη και νεφαζοδόνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.5).

* 1. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

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

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 ενήλικες ασθενείς ως μονοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

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 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 για παιδιά και εφήβους (εξωπυραμιδικά συμπτώματα και ευερεθιστότητα) και μία ανεπιθύμητη ενέργεια 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 στην ανάπτυξη και ωρίμανση δεν έχουν μελετηθεί πέραν των 26 εβδομάδων. Οι μακροχρόνιες επιπτώσεις στην γνωσιακή και συμπεριφορική ανάπτυξη δεν είναι γνωστές.

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες σε παιδιά και έφηβους ασθενείς, η quetiapine συσχετίστηκε με μία αυξημένη εμφάνιση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων (EPS) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς υπό θεραπεία για σχιζοφρένεια, διπολική μανία και διπολική κατάθλιψη (βλ. παράγραφο 4.8).

Aυτοκτονία/αυτοκτονικός ιδεασμός ή κλινική επιδείνωση:

Η κατάθλιψη 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 στενά 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 η quetiapine συνταγογραφείται μπορεί επίσης να σχετίζονται 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 παίρνονται κατά τη θεραπεία ασθενών με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια πρέπει να παίρνονται και κατά τη θεραπεία ασθενών με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.

Ασθενείς με ιστορικό επεισοδίων σχετιζόμενων με αυτοκτονία, ή εκείνοι που παρουσιάζουν σημαντικού βαθμού αυτοκτονικό ιδεασμό πριν την έναρξη της θεραπείας, είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο 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 με αντικαταθλιπτικά φάρμακα σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με 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 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) 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 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 συμβάντων σχετιζόμενων με αυτοκτονία σε νεαρούς ενήλικες ασθενείς (ηλικίας μικρότερης από 25 ετών) που ήταν υπό θεραπεία με quetiapine σε σύγκριση με εκείνους υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (3,0% έναντι 0%, αντίστοιχα). Σε κλινικές μελέτες ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή η συχνότητα εμφάνισης συμβάντων σχετιζόμενων με αυτοκτονία που παρατηρήθηκε σε νεαρούς ενήλικες ασθενείς (ηλικίας μικρότερης από 25 ετών) ήταν 2,1% (3/144) για το quetiapine και 1,3% (1/75) για το εικονικό φάρμακο.

Μεταβολικός κίνδυνος

Με δεδομένο τον 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 προσδιορίζονται 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).

Εξωπυραμιδικά συμπτώματα

Σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ενήλικες ασθενείς η quetiapine συσχετίστηκε με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που αντιμετωπίσθηκαν για μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια σε διπολική διαταραχή και μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (βλ. παράγραφο 4.8 και 5.1).

Η χρήση της quetiapine συσχετίστηκε με την ανάπτυξη ακαθησίας, που χαρακτηρίζεται από μια υποκειμενικά δυσάρεστη ή δυσφορική ανησυχία και ανάγκη για κίνηση που συχνά συνοδεύεται από ανικανότητα να κάθεται ή να στέκεται ακίνητος. 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 quetiapine. Τα συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας μπορεί να χειροτερέψουν ή 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 έναρξη ήταν 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 και μπορεί να εξεταστεί διακοπή 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 συμβουλεύονται 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 με προδιάθεση για υπόταση. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης, ή της περισσότερο βαθμιαίας αύξησης, εάν συμβεί ορθοστατική υπόταση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο.

Σύνδρομο υπνικής άπνοιας

Σε ασθενείς που χρησιμοποιούν quetiapine έχει αναφερθεί σύνδρομο υπνικής άπνοιας. Η quetiapine θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος και οι οποίοι έχουν ιστορικό ή βρίσκονται σε κίνδυνο για υπνική άπνοια, όπως εκείνοι που είναι υπέρβαροι / παχύσαρκοι ή είναι άρρενες.

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. παράγραφο 4.8).

Kακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο

Tο κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο έχει συσχετισθεί με την αντιψυχωσική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της quetiapine (βλ. παράγραφο 4.8). Oι 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 quetiapineπρέπει να διακόπτεται και να παρέχεται κατάλληλη ιατρική περίθαλψη.

Σοβαρή ουδετεροπενία και ακοκκιοκυτταραιμία

Σε κλινικές μελέτες με quetiapine έχει αναφερθεί σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων <0,5 x 109/L). 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, ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρες. Πιθανοί παράγοντες κινδύνου για ουδετεροπενία περιλαμβάνουν προϋπάρχοντα χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων (WBC) και ιστορικό φαρμακοεπαγόμενης ουδετεροπενίας. Ωστόσο, ορισμένες περιπτώσεις εμφανίστηκαν σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου. 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). (βλ. pαράγραφο 5.1).

Η περίπτωση της ουδετεροπενίας πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν λοίμωξη ή πυρετό, ιδιαίτερα επί απουσίας εμφανούς(ών) προδιαθεσικού(ών) παραγόντων και πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως είναι κλινικά απαραίτητο.

Πρέπει να δίνονται στους ασθενείς οδηγίες για άμεση αναφορά της εμφάνισης σημείων/συμπτωμάτων ενδεικτικών ακοκκιοκυτταραιμίας ή λοίμωξης (π.χ., πυρετός, αδυναμία, λήθαργος ή πονόλαιμος) σε οποιοδήποτε χρόνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Serotiapin. Στους ασθενείς αυτής της κατηγορίας πρέπει να διενεργείται άμεση μέτρηση των λευκοκυττάρων (WBC) και του απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων (ANC), ιδιαίτερα όταν απουσιάζουν προδιαθεσικοί παράγοντες.

Αντιχολινεργικές (μουσκαρινικές) δράσεις

Η norquetiapine, ένας ενεργός μεταβολίτης της quetiapine, έχει μέτρια έως ισχυρή συγγένεια προς αρκετούς υποτύπους μουσκαρινικών υποδοχέων. Αυτό συμβάλλει στις ανεπιθύμητες ενέργειες αντανακλώντας αντιχολινεργικές δράσεις, όταν η quetiapine χρησιμοποιείται στις συνιστώμενες δόσεις, όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα που έχουν αντιχολινεργική δράση, και σε κατάσταση υπερδοσολογίας. Η quetiapine πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που έχουν αντιχολινεργικές (μουσκαρινικές) δράσεις. Η quetiapine πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με υπάρχουσα διάγνωση ή προηγούμενο ιστορικό κατακράτησης ούρων, κλινικά σημαντική υπερτροφία του προστάτη, εντερική απόφραξη ή συναφείς καταστάσεις, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ή γλαύκωμα κλειστής γωνίας (βλ. παράγραφο 4.5, 4.8, 5.1 και 4.9).

Aλληλεπιδράσεις

Βλέπε παράγραφο 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 quetiapineπρέπει να γίνεται μόνο όταν ο γιατρός εκτιμήσει ότι το όφελος της θεραπείας με quetiapineυπερισχύει 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. παράγραφο 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. παράγραφο 4.8). Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί προηγούμενη αύξηση του σωματικού βάρους που μπορεί να είναι προδιαθεσικός παράγοντας. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με τις αντιψυχωσικές κατευθυντήριες οδηγίες που ακολουθούνται. Ασθενείς υπό θεραπεία με οποιοδήποτε αντιψυχωσικό παράγοντα συμπεριλαμβανομένης της quetiapine, πρέπει να παρατηρούνται για σημεία και συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (όπως πολυδιψία, πολυουρία, πολυφαγία και αδυναμία) και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή με παράγοντες κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για επιδείνωση του ελέγχου γλυκόζης. Το σωματικό βάρος πρέπει να παρακολουθείται τακτικά.

Λιπίδια

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

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 (βλ. παράγραφο 4.8) και σε υπερδοσολογία (βλ. παράγραφο 4.9). Όπως και με άλλα αντιψυχωτικά, απαιτείται προσοχή όταν η quetiapine συγχορηγείται σε ασθενείς με καρδιοαγγειακές νόσους ή οικογενειακό ιστορικόπαράτασης 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 (βλ. παράγραφο 4.5).

Καρδιομυοπάθεια και μυοκαρδίτιδα

Καρδιομυοπάθεια 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 καρδιομυοπάθειας ή μυοκαρδίτιδας.

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 (βλ. παράγραφο 4.8).

Ηλικιωμένοι ασθενείς με ψύχωση-σχετιζόμενη με άνοια

Η quetiapineδεν 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 quetiapineπρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς, με παράγοντες υψηλού κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

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 της 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 θεωρούνται αναμενόμενες σε αυτόν τον πληθυσμό

Δυσφαγία

Με την 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. Mε την quetiapine έχουν αναφερθεί δυσκοιλιότητα και εντερική απόφραξη (βλ. παράγραφο 4.8 ). Περιλαμβάνονται αναφορές θανάτων σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εντερικής απόφραξης, περιλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν πολλαπλά φάρμακα ταυτόχρονα τα οποία μειώνουν την εντερική κινητικότητα και/ή μπορεί να μην αναφέρουν 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 quetiapineκαι 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 παράγοντες 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. παράγραφο 4.8 και 5.1). Τα στοιχεία έδειξαν αθροιστική δράση την 3η εβδομάδα.

Λακτόζη

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

Λανθασμένη χρήση και κατάχρηση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λανθασμένης χρήσης και κατάχρησης. Μπορεί να χρειάζεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση της κουετιαπίνης σε ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ ή φαρμάκων.

* 1. **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 στη θεραπεία ασθενών που λαμβάνουν άλλα φάρμακα που έχουν αντιχολινεργικές (μουσκαρινικές) δράσεις (βλέπε παράγραφο 4.4).

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. Βάσει αυτών η λήψη quetiapine μαζί με αναστολείς του CYP3A4 αντενδείκνυται. Επίσης δεν συνιστάταιη 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 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 (άλλοςεπαγωγέας 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 quetiapineπρέπει να γίνεται μόνο όταν ο γιατρός εκτιμήσει ότι το όφελος από τη θεραπεία με quetiapineυπερισχύει 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. παράγραφο 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 quetiapineκαι 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.

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

Η φαρμακοκινητική του βαλπροϊκού νατρίου και της quetiapine δεν μεταβλήθηκε σε κλινικά σημαντικό 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 κουετιαπίνη 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**

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 πειραματόζωα 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 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.

Γαλουχία

Με βάση πολύ περιορισμένα δεδομένα από δημοσιευμένες αναφορές για την απέκκριση της quetiapine στο ανθρώπινο μητρικό γάλα, η απέκκριση της quetiapine σε θεραπευτικές δόσεις φαίνεται ότι δεν είναι σταθερή. Λόγω της απουσίας επαρκών δεδομένων, πρέπει να αποφασίζεται η διακοπή του θηλασμού ή η διακοπή της θεραπείας με Serotiapin XR, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος της γαλουχίας για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

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 μηχανών**

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

* 1. **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με quetiapine (≥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 με τη θεραπεία με quetiapine ταξινομούνται στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακας 1) σύμφωνα με το υπόδειγμα που συστήνεται από το Συμβούλιο Διεθνών Oργανισμών Iατρικών Eπιστημών (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 (≥1/10), συχνές (≥1/100, <1/10), όχι συχνές (≥1/1000, <1/100, σπάνιες (≥1/10,000, <1/1000), πολύ σπάνιες (<1/10,000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

| **Κατηγορία Οργανικού Συστήματος** | **Πολύ Συχνές** | **Συχνές** | **Όχι Συχνές** | **Σπάνιες** | **Πολύ Σπάνιες** | **Μη Γνωστές** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος* | Μειωμένη αιμοσφαιρίνη22 | Λευκοπενία1, 28, μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, αυξημένα ηωσινόφιλα27 | Ουδετεροπενία1,Θρομβοπενία, αναιμία, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων13 | Ακοκκιοκυτταραιμία 26 |  |  |
| *Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος* |  |  | Υπερευαισθησία (περιλαμβανομένων αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων) |  | Αναφυλακτική αντίδραση5 |  |
| *Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος* |  | Υπερπρολακτιναιμία15, μειώσεις της ολικής T424, μειώσεις της ελεύθερης T424, μειώσεις της ολικής T324, αυξήσεις της TSH24 | Μειώσεις της ελεύθερης T324,Υποθυρεοειδισμός21 |  | Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης |  |
| *Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης* | Αυξήσεις των επιπέδων τριγλυκεριδίων ορού10,30  Αυξήσεις της ολικής χοληστερόλης (κυρίως LDL χοληστερόλης)11, 30  Μειώσεις της HDL χοληστερόλης17, 30, αύξηση βάρους8,30 | Αυξημένη όρεξη, αυξημένη γλυκόζη αίματος σε υπεργλυκαιμικά επίπεδα6,30 | Υπονατριαιμία19,Σακχαρώδης Διαβήτης1,5, Επιδείνωση προϋπάρχοντος διαβήτη | Μεταβολικό σύνδρομο29 |  |  |
| *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* | Ζάλη4, 16 , υπνηλία2, 16 , κεφαλαλγία, Εξωπυραμιδικά συμπτώματα1, 21 | Δυσαρθρία | Σπασμοί1, Σύνδρομο ανήσυχων ποδών, Όψιμη δυσκινησία1, 5 , Συγκοπή4,16 |  |  |  |
| *Καρδιακές διαταραχές* |  | Ταχυκαρδία4, Αίσθημα παλμών23 | Παράταση του διαστήματος QT1,12, 18  Βραδυκαρδία32 |  |  |  |
| *Οφθαλμικές διαταραχές* |  | Θαμπή όραση |  |  |  |  |
| *Αγγειακές διαταραχές* |  | Ορθοστατική υπόταση4,16 |  | Φλεβική θρομβοεμβολή1 |  |  |
| *Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου* |  | Δύσπνοια23 | Ρινίτιδα |  |  |  |
| *Διαταραχές του γαστρεντερικού* | Ξηροστομία | Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, έμετος25 | Δυσφαγία7 | Παγκρεατίτιδα1, Εντερική απόφραξη/Ειλεός |  |  |
| *Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων* |  | Αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης ορού (ALT)3, Αυξήσεις των επιπέδων της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης (gamma-GT)3 | Αυξήσεις της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης ορού (AST)3 | Ίκτερος5 , Ηπατίτιδα |  |  |
| *Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού* |  |  |  |  | Αγγειοοίδημα5, Σύνδρομο Stevens-Johnson5 | Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση, Πολύμορφο Ερύθημα |
| *Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού* |  |  |  |  | Ραβδομυόλυση |  |
| *Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών* |  |  | Κατακράτηση ούρων |  |  |  |
| *Καταστάσεις της κύησης ,της λοχίας και της περιγεννητικής περιόδου* |  |  |  |  |  | Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου των νεογνών31 |
| *Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού* |  |  | Σεξουαλική δυσλειτουργία | Πριαπισμός, γαλακτόρροια, οίδημα μαστών, διαταραχές εμμήνου ρύσης |  |  |
| *Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης* | Συμπτώματα στέρησης (διακοπής)1, 9 | Ήπια εξασθένιση, περιφερικό οίδημα, ευερεθιστότητα, πυρεξία |  | Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο1, υποθερμία |  |  |
| *Παρακλινικές εξετάσεις* |  |  |  | Αυξήσεις της φωσφοκινάσης της κρεατίνης αίματος14 |  |  |

|  |
| --- |
| 1. Βλ. παράγραφο 4.4. |
| 1. Μπορεί να εμφανισθεί υπνηλία, συνήθως κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες της θεραπείας, που γενικά υποχωρεί με τη συνέχιση της χορήγησης της quetiapine. |
| 1. Aσυμπτωματική αύξηση (μεταβολή από το φυσιολογικό έως >3x ULN σε οποιοδήποτε χρόνο) των επιπέδων των τρανσαμινασών 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. |
| 1. 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 (βλ. παράγραφο 4.4). |
| 1. Ο υπολογισμός της συχνότητας αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίστηκε μόνο στα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν μετά την κυκλοφορία των δισκίων quetiapine άμεσης αποδέσμευσης. |
| 1. Γλυκόζη στο αίμα μετά από νηστεία ≥126 mg/dL (≥7,0 mmol/L) ή γλυκόζη στο αίμα χωρίς νηστεία ≥200 mg/dL (≥11,1 mmol/L) τουλάχιστον σε μία περίπτωση |
| 1. Αύξηση στην αναλογία της δυσφαγίας με quetiapine έναντι του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες σε διπολική κατάθλιψη. |
| 1. Βάσει >7% αύξησης του σωματικού βάρους από την έναρξη.Εμφανίζεται στους ενήλικες κυρίως κατά την διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας. |
| 1. 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. |
| 1. 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 |
| 1. 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). |
| 1. Βλ. κείμενο παρακάτω |
| 1. Αιμοπετάλια ≤100 x 109/L τουλάχιστον σε μία περίπτωση |
| 1. Βάσει αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών σε κλινικές μελέτες όπου η αύξηση της φωσφοκινάσης της κρεατινίνης στο αίμα δεν σχετίζεται με κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο |
| 1. Επίπεδα προλακτίνης (ασθενείς > των 18 ετών): >20 μg/L (>869,56 pmol/L) άνδρες : >30 μg/L (>1304,34 pmol/L) γυναίκες σε οποιαδήποτε στιγμή. |
| 1. Μπορεί να οδηγήσει σε πτώσεις. |
| 1. HDL χοληστερόλη: <40 mg/dL (1,025 mmol/L) άνδρες:<50 mg/dL (1,282 mmol/L) γυναίκες σε οποιαδήποτε στιγμή. |
| 1. 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. |
| 1. Μετατροπή από >132 mmol/L σε ≤132 mmol/L τουλάχιστον σε μια περίπτωση |
| 1. Περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με quetiapine ή αμέσως μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.1). |
| 1. Βλ. παράγραφο 5.1 |
| 1. 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 κουετιαπίνης 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. |
| 1. Αυτές οι αναφορές συχνά συμβαίνουν στα πλαίσια ταχυκαρδίας, ζάλης, ορθοστατικής υπότασης και/ή υποκείμενης καρδιακής /αναπνευστικής νόσου |
| 1. 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 |
| 1. Με βάση την αύξηση του ποσοστού του εμέτου σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών). |
| 1. Με βάση τη μεταβολή στα ουδετερόφιλα από > = 1,5 x 10^9/L κατά την έναρξη σε <0,5 x 10^9 L σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και με βάση τους ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία (<0,5 x 10^9/L) και λοίμωξη κατά τη διάρκεια όλων των κλινικών μελετών της quetiapine (βλ. παράγραφο 4.4). |
| 1. 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 10^9 κύτταρα/L σε οποιοδήποτε χρόνο. |
| 1. 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 ≤ 3x10^9 κύτταρα/L σε οποιοδήποτε χρόνο. |
| 1. Με βάση αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών μεταβολικού συνδρόμου από όλες τις κλινικές μελέτες με την quietapine. |
| 1. Σε ορισμένους ασθενείς, παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες επιδείνωση περισσότερων του ενός μεταβολικών παραγόντων βάρους, γλυκόζης αίματος και λιπιδίων (βλ. παράγραφο 4.4). |
| 1. Βλ. παράγραφο 4.6 |
| 1. 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. |

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

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 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.

**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 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).

| **Κατηγορία Οργανικού Συστήματος** | **Πολύ Συχνές** | **Συχνές** |
| --- | --- | --- |
| *Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος* | Αυξήσεις της προλακτίνης1 |  |
| *Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης* | Αυξημένη όρεξη |  |
| *Διαταραχές του νευρικού συστήματος* | Εξωπυραμιδικά συμπτώματα3, 4 | Συγκοπή |
| *Αγγειακές διαταραχές* | Αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης2 |  |
| *Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου* |  | Ρινίτιδα |
| *Διαταραχές του γαστρεντερικού* | Έμετος |  |
| *Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης* |  | Ευερεθιστότητα3 |

1. Επίπεδα προλακτίνης (ασθενείς<18 ετών): >20 μg/L (>869.56 pmol/L) άντρες, >26 μg/L (>1130.428 pmol/L) γυναίκες οποιαδήποτε στιγμή. Λιγότερο από 1% των ασθενών είχε μία αύξηση των επιπέδων προλακτίνης >100μg/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. 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 οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

|  |  |
| --- | --- |
| *Ελλάδα*  Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων,  Μεσογείων 284,  GR-15562 Χολαργός,  Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337,  Φαξ: + 30 21 06549585,  Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> |  |

**4.9 Yπερδοσολογία**

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

Έλεγχος της υπερδοσολογίας

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την quetiapine. Σε περιπτώσεις σοβαρών σημείων, 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.

Με βάση τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, οι ασθενείς με παραλήρημα και διέγερση και αδιαμφισβήτητο αντιχολινεργικό σύνδρομο μπορούν να αντιμετωπισθούν με 1-2 mg φυσοστιγμίνης (υπό συνεχή παρακολούθηση μέσω ΗΚΓ). Δεν συνιστάται ως πάγια θεραπεία, λόγω πιθανής αρνητικής επίδρασης της φυσοστιγμίνης στην καρδιακή αγωγιμότητα. Η φυσοστιγμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί εάν δεν υπάρχουν παρεκκλίσεις στο ΗΚΓ. Μη χρησιμοποιείτε τη φυσοστιγμίνη σε περίπτωση δυσρυθμιών, οποιαδήποτε μορφή καρδιακού αποκλεισμού 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. 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. ΦAPMAKΕΥΤΙΚΕΣ IΔIOTHTEΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιψυχωσικά, διαζεπίνες, οξαζεπίνες και θειαζεπίνες

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 δισκία άμεσης αποδέσμευσης και στην μικρή πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το εξωπυραμιδικό σύστημα σε σύγκριση με τα κλασσικά αντιψυχωσικά. H quetiapine και η nor-quetiapine δεν εμφανίζουν αξιοσημείωτη συγγένεια προς τους υποδοχείς των βενζοδιαζεπινών, αλλά υψηλή συγγένεια προς τους ισταμινικούς και τους α1 αδρενεργικούς υποδοχείς και μέτρια συγγένεια προς τους α2 αδρενεργικούς υποδοχείς. Επίσης, η quetiapine έχει χαμηλή η καμία συγγένεια προς τους μουσκαρινικούς υποδοχείς, ενώ η nor-quetiapine έχει μέτρια έως υψηλή συγγένεια προς διάφορους μουσκαρινικούς υποδοχείς, το οποίο θα μπορούσε να εξηγήσει τις αντιχολινεργικές (μουσκαρινικές) δράσεις. Η αναστολή του μεταφορέα της νορεπινεφρίνης (ΝΕΤ) και η μερική αγωνιστική δράση στις θέσεις 5ΗΤ1Α από τη nor-quetiapine, μπορεί να συνεισφέρουν στη θεραπευτική αποτελεσματικότητα του quetiapine δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης ως αντικαταθλιπτικού.

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. παράγραφο 4.8).

Κλινική αποτελεσματικότητα

*Σχιζοφρένεια*

Η αποτελεσματικότητα της quetiapine δισκία 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 μεταφοράς από quetiapine δισκία άμεσης αποδέσμευσης σε quetiapine δισκία 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 ΡΑΝSS από την τιμή αναφοράς στην τελική εκτίμηση. Το quetiapine δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης χορηγούμενο χορηγούμενο σε δοσολογία 400 mg την ημέρα, 600 mg την ημέρα και 800 mg την ημέρα συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική βελτίωση των ψυχωτικών 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 μία 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 ΡΑΝSS αυξήθηκε κατά 20% ή περισσότερο από την τυχαιοποίηση σε όποια επίσκεψη. Στους σταθεροποιημένους ασθενείς με quetiapine δισκία άμεσης αποδέσμευσης 400 mg μέχρι 800 mg, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε όταν οι ασθενείς άλλαξαν στην αντίστοιχη δόση του quetiapine δισκίου παρατεταμένης αποδέσμευσης χορηγούμενη μία φορά την ημέρα.

Σε μία μακρόχρονη μελέτη σε σταθεροποιημένους ασθενείς με σχιζοφρένεια που συνέχισαν τη θεραπεία με quetiapine δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης για 16 εβδομάδες, το quetiapine δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης ήταν πιο αποτελεσματικό 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 δισκία 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 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης για διάστημα έως 9 μήνες (μέση τιμή 7 μήνες). Ιδιαίτερα, με την μακρόχρονη θεραπεία quetiapine δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης δεν αυξήθηκαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το εξωπυραμιδικό σύστημα και την αύξηση του βάρους.

*Διπολική διαταραχή*

Στην 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 η σημαντικότερη αποτελεσματικότητα των quetiapine δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η δοσολογία του των quetiapine δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης κυμαινόταν από 400 έως 800 mg/ημέρα και η μέση δοσολογία ήταν περίπου 600 mg/ημέρα. Τα στοιχεία που αφορούν την συγχορήγηση του quetiapine με divalproex ή λίθιο στα οξέα μέτρια έως σοβαρά μανιακά επεισόδια σε 3 και 6 εβδομάδες είναι περιορισμένα, ωστόσο η θεραπεία συγχορήγησης ήταν καλά ανεκτή. Τα στοιχεία έδειξαν αθροιστική δράση την 3η εβδομάδα. Μια δεύτερη μελέτη δεν απέδειξε μια αθροιστική δράση την 6η εβδομάδα.

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

Σε τέσσερις επιπλέον κλινικές μελέτες με quetiapine, με διάρκεια 8 εβδομάδες σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρά καταθλιπτικά επεισόδια σε διπολική Ι ή ΙΙ διαταραχή, το quetiapine δισκίο άμεσης αποδέσμευσης 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 δισκίo 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 στο quetiapine δισκίo άμεσης αποδέσμευσης 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 η 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). Η quetiapine χορηγήθηκε δύο φορές την ημέρα συνολικά 400 mg έως 800 mg την ημέρα σαν θεραπεία συγχορήγησης με λίθιο ή valproate.

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων λιθίου και quetiapine δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι εικονικού φαρμάκου και quetiapine δισκία 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 λιθίου 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 λιθίου 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 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.

*Μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια σε Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή*

Σε δύο βραχυχρόνιες (6 εβδομάδες) μελέτες εντάχθηκαν ασθενείς που είχαν επιδείξει ανεπαρκή ανταπόκριση σε τουλάχιστον ένα αντικαταθλιπτικό. Το quetiapine δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης 150 mg και 300 mg/ημέρα, χορηγούμενο ως επιπρόσθετη θεραπεία στη συνεχιζόμενη αντικαταθλιπτική θεραπεία (αμιτριπτυλίνη, βουπροπιόνη, σιταλοπράμη, ντουλοξετίνη, εσιταλοπράμη, φλουοξετίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη ή βενλαφαξίνη) επέδειξε ανωτερότητα έναντι της μονοθεραπείας με αντικαταθλιπτικά στη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων όπως μετρήθηκε από τη βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας στη MADRS (μέση μεταβολή ελαχίστων τετραγώνων 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 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης ως μονοθεραπεία, ωστόσο το quetiapine δισκία 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, το quetiapine δισκία 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 την βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας στην Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (μέση μεταβολή ελαχίστων τετραγώνων έναντι του εικονικού φαρμάκου 2-4 βαθμοί).

Σε μία μελέτη μονοθεραπείας πρόληψης υποτροπών, ασθενείς με καταθλιπτικά επεισόδια σταθεροποιημένοι σε ανοιχτή θεραπεία με με quetiapine δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης για τουλάχιστον 12 εβδομάδες τυχαιοποιήθηκαν είτε σε quetiapine δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης μία φορά ημερησίως είτε σε εικονικό φάρμακο για μέχρι και 52 εβδομάδες. Η μέση δόση του quetiapine δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης κατά τη διάρκεια της φάσης τυχαιοποίησης ήταν 177 mg/ημέρα. Η συχνότητα εμφάνισης υποτροπής ήταν 14,2% για τους ασθενείς υπό θεραπεία με quetiapine δισκία 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, το quetiapine δισκία 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 αυτήν τη μελέτη οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο quetiapine δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης έλαβαν 50 mg/ημέρα την 1η‑3η ημέρα, η δόση μπορούσε να αυξηθεί στα 100 mg/ημέρα την 4η ημέρα, 150 mg/ημέρα την 8η ημέρα και μέχρι τα 300 mg/ημέρα ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και την ανοχή. Η μέση δόση του quetiapine δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης ήταν 160 mg/ημέρα. Εκτός από την συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.8 και ‘Κλινική ασφάλεια’ παρακάτω) η ανοχή στο quetiapine δισκία 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 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 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 τη 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 το quetiapine δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης 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 το quetiapine δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης και 2,3% για το εικονικό φάρμακο. Τόσο στη 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 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 ≥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 λιθίου και quetiapine δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι εικονικού φαρμάκου και quetiapine δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης σε ενήλικες ασθενείς με οξεία μανία έδειξε ότι ο συνδυασμός quetiapine δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης με λίθιο οδηγεί σε περισσότερα ανεπιθύμητα συμβάντα (63% έναντι 48% quetiapine δισκία 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 λιθίου 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 λιθίου και στο 4,9% της ομάδας προσθήκης του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότητα της υπνηλίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα λήψης quetiapine δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης και λιθίου (12,7%) σε σύγκριση με την ομάδα λήψης του quetiapine δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης με το εικονικό φάρμακο (5,5%). Επιπλέον, υψηλότερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία στην ομάδα προσθήκης του λιθίου (8,0%) είχαν πρόσληψη βάρους (≥7%) στο τέλος της θεραπείας σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας προσθήκης του 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, 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 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 τις κλινικές 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 1,5% 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 αριθμού ουδετερόφιλων <1,5 x 109/L ήταν 2,9% και έως <0,5 x 109/L ήταν 0,21% σε ασθενείς που χορηγήθηκε quetiapine.

H θεραπεία με quetiapine συσχετίσθηκε με δοσοεξαρτώμενες μειώσεις στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών. Η συχνότητα εμφάνισης μεταβολών της TSH ήταν 3,2 % για τη 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 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 του quetiapine δισκία άμεσης αποδέσμευσης (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 δισκία άμεσης αποδέσμευσης (4%) σε σύγκριση με ρισπεριδόνη (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 στο Serotiapin. Η θεραπεία με quetiapine ξεκίνησε με 50 mg/ημέρα και την ημέρα 2 αυξήθηκε στα 100 mg/ημέρα. Ακολούθως, η δόση τιτλοποιήθηκε σε μία δόση στόχο (μανία 400-600 mg/ημέρα, σχιζοφρένεια 400-800 mg/ημέρα) χρησιμοποιώντας προσαυξήσεις των 100 mg/ημέρα χορηγούμενα δύο ή τρεις φορές ημερησίως.

Στη μελέτη μανίας, η διαφορά στη μέση μεταβολή με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία YMRS (δραστική ουσία μείων εικονικό φάρμακο) ήταν -5,21 για quetiapine 400 mg/ημέρα και -6,56 για της quetiapine 600 mg/ημέρα. Τα ποσοστά ανταπόκρισης (βελτίωση YMRS≥50%) ήταν 64% για Serotiapin400 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 δισκία άμεσης αποδέσμευσης 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.

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

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

Κλινική ασφάλεια

Στις βραχυχρόνιες παιδιατρικές μελέτες με την quetiapine οι οποίες περιγράφηκαν ανωτέρω, τα ποσοστά εξωπυραμιδικών 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 ≥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 του quetiapine 400‑800 mg/ημέρα, παρείχε επιπλέον δεδομένα ασφάλειας. Αναφέρθηκαν αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης σε παιδιά και εφήβους, ενώ αυξημένη όρεξη, εξωπυραμιδικά συμπτώματα και αυξήσεις της προλακτίνης του ορού αναφέρθηκαν με υψηλότερη συχνότητα σε παιδιά και εφήβους παρά σε ενήλικες ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8). Αναφορικά με την πρόσληψη του σωματικού βάρους, κατά την προσαρμογή για φυσιολογική ανάπτυξη μακροπρόθεσμα, χρησιμοποιήθηκε η αύξηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) με 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.

* 1. **Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Απορρόφηση

H quetiapine απορροφάται καλά μετά από χορήγηση από το στόμα. Το quetiapine δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης επιτυγχάνει μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της quetiapine και της nor-quetiapine περίπου 6 ώρες μετά την χορήγηση (Tmax). 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 nor-quetiapine είναι γραμμική και ανάλογη με τη δόση σε δόσεις μέχρι 800 mg χορηγούμενες μία φορά την ημέρα. Όταν συγκρίνεται το quetiapine δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης χορηγούμενο μία φορά την ημέρα με την ίδια συνολική ημερήσια δόση της quetiapine fumarate άμεσης αποδέσμευσης (quetiapine δισκία άμεσης αποδέσμευσης) χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα, το εμβαδόν της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) είναι αντίστοιχο, αλλά η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (Cmax) είναι 13% χαμηλότερη σε σταθερή κατάσταση. Όταν συγκρίνεται το quetiapine δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης με το quetiapine δισκία 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 στην βιοδιαθεσιμότητα της quetiapine, βρέθηκε ότι τα πολύ λιπαρά γεύματα προκαλούν στατιστικά σημαντική αύξηση στην μέγιστη συγκέντρωση (Cmax) και στο εμβαδόν της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) quetiapine δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης, περίπου 50% και 20% αντίστοιχα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η επίδραση των πολύ λιπαρών γευμάτων στην φαρμακοτεχνική μορφή μπορεί να είναι μεγαλύτερη. Αντιθέτως, ένα ελαφρύ γεύμα δεν έχει σημαντική δράση στην μέγιστη συγκέντρωση (Cmax) και στο εμβαδόν της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) της quetiapine. Συνιστάται το quetiapine δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης να λαμβάνεται μία φορά την ημέρα χωρίς τροφή.

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

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 nor-quetiapine κυρίως σχηματίζεται και μεταβολίζεται μέσω του CYP3A4.

Σε μελέτες *in vitro* έχει βρεθεί ότι η quetiapine και αρκετοί από τους μεταβολίτες της (συμπεριλαμβανόμενης της nor-quetiapine), 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. Mε βάση αυτά τα *in vitro* αποτελέσματα, θεωρείται απίθανο η συγχορήγηση της quetiapine με άλλα φάρμακα, να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική αναστολή του μεταβολισμού του άλλου φαρμάκου μέσω του κυτοχρώματος P450. Από μελέτες σε ζώα φαίνεται ότι η quetiapine μπορεί να προκαλέσει ενζυμική επαγωγή στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Ωστόσο, σε μια ειδική μελέτη αλληλεπίδρασης σε ψυχωτικούς ασθενείς, δεν παρατηρήθηκε αύξηση στη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450 μετά τη χορήγηση quetiapine.

Αποβολή

Οι χρόνοι ημιπεριόδου ζωής της αποβολής της quetiapine και της nor-quetiapine είναι περίπου 7 και 12 ώρες αντίστοιχα. Περίπου το 73% ραδιοσημασμένων παραγώγων εκκρίνεται στα ούρα και το 21% στα κόπρανα με λιγότερο από 5% της ραδιενέργειας να αντιπροσωπεύει αμετάβλητα παράγωγα που σχετίζονται με το φάρμακο. 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 παρατηρείται 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 γνωστή ηπατική ανεπάρκεια (σταθερή αλκοολική κίρρωση). Εφόσον η quetiapine μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ, σε άτομα με ηπατική ανεπάρκεια αναμένονται υψηλότερα 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 (Serotiapine) 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 τους ενήλικες.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για το Serotiapin XR σε παιδιά και εφήβους.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα 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 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 ψευδοκύησης, παρατεταμένες περιόδους διοίστρου, αυξημένο χρονικό διάστημα προ συνουσίας και μειωμένη συχνότητα κυήσεων. Οι επιδράσεις αυτές σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα προλακτίνης και δεν σχετίζονται άμεσα με τον άνθρωπο λόγω των διαφορών στον ορμονικό έλεγχο της αναπαραγωγής.

**6. ΦAPMAKEYTIKΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Kατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας

***50mg:***

Lactose monohydrate

Hypromellose (K4M and K100 Premium LV CR)

Sodium chloride

Povidone K-30

Silicified Microcrystalline Cellulose (cellulose microcrystalline and silica colloidal anhydrous)

Talc

Magnesium stearate (E470b)

***150mg***

Lactose monohydrate

Hypromellose

Sodium chloride

Povidone K-30

Cellulose, microcrystalline

Talc

Magnesium stearate (E470b)

***200/300/400mg:***

Lactose monohydrate

Hypromellose (K4M)

Sodium chloride

Povidone K-30

Talc

Magnesium stearate (E470b)

Επικάλυψη

**50mg:**

***Opadry II 85F540003 Pink:***

Poly (Vinyl alcohol) (E1203)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 3350 (E1521)

Talc (E553b)

Iron oxide red (E172)

Iron oxide yellow (E172)

**150mg:**

***Opadry II 85F18422 white***

Poly (Vinyl alcohol) (E1203)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 3350 (E1521)

Talc (E553b)

**200 mg:**

***Opadry 03B52117 yellow:***

Hypromellose 6 cP (E464)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 400 (E1521)

Iron oxide yellow (E172)

**300 mg:**

***Opadry 03B82929 yellow:***

Hypromellose 6 cP (E464)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 400 (E1521)

Iron oxide yellow (E172)

**400 mg:**

***Opadry 03B58900 white:***

Hypromellose 6 cP (E464)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 400 (E1521)

**6.2 Aσυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

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

Δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες φύλαξης για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες (blister) αλουμινίου σε κουτιά των 10, 30, 50, 60, 100 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

**7. KATOXOΣ THΣ AΔEIAΣ KYKΛOΦOPIAΣ**

VOCATE Φαρμακευτική ΑΕ

Γούναρη 150, 166 74, Γλυφάδα,

Αθήνα, Ελλάδα

**8. APIΘMOΣ AΔEIAΣ KYKΛOΦOPIAΣ**

**9. HMEPOMHNIA ΠPΩTHΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**10. HMEPOMHNIA ANAΘEΩPHΣHΣ TOY KEIMENOY**