

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Quetiapine/Ariti 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Quetiapine/Ariti 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Quetiapine/Ariti 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Quetiapine/Ariti 300mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το Quetiapine/Ariti 25 mg περιέχει 25 mg Quetiapine (ως φουμαρική Quetiapine)
Έκδοχο με γνωστή δράση: 5.2 mg λακτόζης (άνυδρη) ανά δισκίο

Το Quetiapine/Ariti 100 mg περιέχει 100 mg Quetiapine (ως φουμαρική Quetiapine)
Έκδοχο με γνωστή δράση: 20.7 mg λακτόζης (άνυδρη) ανά δισκίο

Το Quetiapine/Ariti 200 mg περιέχει 200 mg Quetiapine (ως φουμαρική Quetiapine)
Έκδοχο με γνωστή δράση: 41.4 mg λακτόζης (άνυδρη) ανά δισκίο

Το Quetiapine/Ariti 300 mg περιέχει 300 mg Quetiapine (ως φουμαρική Quetiapine)
Έκδοχο με γνωστή δράση: 62.1 mg λακτόζης (άνυδρη) ανά δισκίο

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

25mg: ανοιχτό πορτοκαλί, στρογγυλό, αμφίκυρτο δισκίο, διαμέτρου 5.5 ± 0.3 mm, που φέρει χαραγμένο το «Q» στην μία πλευρά.

100mg: κίτρινο, στρογγυλό, αμφίκυρτο δισκίο, διαμέτρου 8.5 ± 0.4 mm, που φέρει χαραγμένο το «Q» στη μία πλευρά.

200mg: λευκό, στρογγυλό, αμφίκυρτο δισκίο, διαστάσεων 16 ± 0.8 mm x 8.2 ± 0.4 mm, που φέρει χαραγμένο το «Q» στη μία πλευρά.

300mg: λευκό, στρογγυλό, αμφίκυρτο δισκίο, διαστάσεων 19.0 ± 1.0 mm x 7.6 ± 0.4 mm, που φέρει χαραγμένο το «Q» στη μία πλευρά και το «300» στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Quetiapine/Ariti ενδείκνυται:

- Για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας.
- Για τη θεραπεία της διπολικής διαταραχής:
 - Για τη θεραπεία των μετρίων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων στη διπολική διαταραχή.
 - Για τη θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων στη διπολική διαταραχή.
 - Για την πρόληψη της υποτροπής των μανιακών ή καταθλιπτικών επεισοδίων σε ασθενείς με διπολική διαταραχή, οι οποίοι προηγουμένως είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία με Quetiapine.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

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

Το Quetiapine/Ariti μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τη λήψη τροφής.

Ενήλικες

Για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας

Για την θεραπεία της σχιζοφρένειας, το Quetiapine/Ariti 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 Quetiapine/Ariti 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 τη θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων στη διπολική διαταραχή

Το Quetiapine/Ariti πρέπει να χορηγείται τη στιγμή της βραδινής κατάκλισης. Η συνολική ημερήσια δόση για τις πρώτες τέσσερις ημέρες της θεραπείας είναι 50 mg (Ημέρα 1), 100 mg (Ημέρα 2), 200 mg (Ημέρα 3) και 300 mg (Ημέρα 4). Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 300 mg. Σε κλινικές δοκιμές 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 περίπτωση ανησυχίας αναφορικά με την ανοχή, οι κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης σε ένα ελάχιστο 200 mg.

Για την πρόληψη υποτροπής στη διπολική διαταραχή

Για την πρόληψη της υποτροπής των μανιακών, μικτών ή καταθλιπτικών επεισοδίων στη διπολική διαταραχή, οι ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στο Quetiapine/Ariti στο πλαίσιο οξείας θεραπείας της διπολικής διαταραχής θα πρέπει να συνεχίσουν το Quetiapine/Ariti στην ίδια δόση χορηγούμενη τη στιγμή της βραδινής κατάκλισης. Η δόση του Quetiapine/Ariti μπορεί να προσαρμοστεί ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και ανοχή κάθε ασθενούς εντός του εύρους δόσεων, που κυμαίνεται από 300 έως 800 mg/ημέρα. Για τη θεραπεία συντήρησης είναι σημαντικό να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση.

Ηλικιωμένοι

Όπως συμβαίνει και με άλλα αντιψυχωσικά, το Quetiapine/Ariti θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ηλικιωμένους, ιδιαίτερα κατά την περίοδο της έναρξης της θεραπείας. Ο ρυθμός τιτλοποίησης της δόσης του Quetiapine/Ariti ενδέχεται να χρειασθεί να είναι πιο αργός και η ημερήσια θεραπευτική δόση μικρότερη αυτής που χορηγείται σε νεότερους ασθενείς. Η μέση τιμή κάθαρσης της Quetiapine από το πλάσμα ήταν μειωμένη κατά 30-50% σε ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Quetiapine/Ariti δεν 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.

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Η Quetiapine μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ. Ως εκ τούτου, το Quetiapine/Ariti πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή ηπατική δυσλειτουργία, ιδιαίτερα κατά την περίοδο έναρξης της θεραπείας. Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να ξεκινούν με 50 mg/ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξάνεται σταδιακά, κατά 50 mg/ημέρα, έως την επίτευξη της αποτελεσματικής δόσης, ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και την ανοχή κάθε ασθενούς.

4.3 Αντενδείξεις

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

Η συγχρόνηση με αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4, όπως οι αναστολείς της HIV- πρωτεάσης, οι αντιμυκητιασικοί παράγοντες της ομάδας των αζολών, η ερυθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη και η νεφαζοδόνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεδομένου ότι το Quetiapine/Ariti έχει διάφορες ενδείξεις, το προφίλ ασφάλειας θα πρέπει να εξετάζεται σε σχέση με τη διάγνωση κάθε ασθενούς ατομικά και στη 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 δοκιμές με Quetiapine έχουν δείξει ότι, επιπροσθέτως του γνωστού προφίλ ασφάλειας που έχει προσδιοριστεί σε ενήλικες (βλ. παράγραφο 4.8), ορισμένα ανεπιθύμητα συμβάντα εμφανίστηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε παιδιά και εφήβους από ό,τι στους ενήλικες (αυξημένη όρεξη, αυξήσεις της προλακτίνης ορού, έμετος, ρινίτιδα και συγκοπή) ή ενδέχεται να έχουν διαφορετικές επιπτώσεις στα παιδιά και τους εφήβους (εξωπυραμδικά συμπτώματα και ευερεθιστότητα), ενώ ένα ανεπιθύμητο συμβάν διαπιστώθηκε ότι δεν έχει παρατηρηθεί προηγουμένως 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 της θεραπείας με Quetiapine στην ασφάλεια όσον αφορά την ανάπτυξη και την ωρίμανση δεν έχουν μελετηθεί πέραν των 26 εβδομάδων. Οι μακροχρόνιες επιπτώσεις στην γνωστική και συμπεριφορική ανάπτυξη δεν είναι γνωστές.

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους ασθενείς, η Quetiapine συσχετίστηκε με αυξημένη επίπτωση εξωπυραμδικών συμπτωμάτων (EPS) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία για σχιζοφρένεια, διπολική μανία και διπολική κατάθλιψη (βλ. παράγραφο 4.8).

Αυτοκτονία / αυτοκτονικές σκέψεις ή κλινική επιδείνωση

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας (επεισόδια που σχετίζονται με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός παραμένει έως ότου επιτευχθεί σημαντική ύφεση. Καθώς μπορεί να μη σημειωθεί βελτίωση κατά τις πρώτες λίγες εβδομάδες της θεραπείας ή και για μεγαλύτερο διάστημα, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά έως ότου υπάρξει τέτοια βελτίωση. Σύμφωνα με τη γενική κλινική εμπειρία, ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί στα πρώιμα στάδια της ανάκαμψης.

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 θεραπεία νόσου.

Άλλες ψυχιατρικές παθήσεις για τις οποίες συνταγογραφείται η Quetiapine μπορούν επίσης να συσχετισθούν με αυξημένο κίνδυνο περιστατικών που σχετίζονται με αυτοκτονία. Επιπροσθέτως, αυτές οι παθήσεις μπορεί να συνυπάρχουν με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια. Κατά συνέπεια, κατά τη θεραπεία ασθενών με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές θα πρέπει να λαμβάνονται οι ίδιες προφυλάξεις που παίρνονται κατά τη θεραπεία ασθενών με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια.

Οι ασθενείς με ιστορικό περιστατικών που σχετίζονται με αυτοκτονία, ή εκείνοι που παρουσιάζουν σημαντικό βαθμό ιδεασμό αυτοκτονίας πριν από την έναρξη της θεραπείας είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτοκτονικές σκέψεις ή απόπειρες αυτοκτονίας και γι' αυτό θα 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.

Η φαρμακευτική θεραπεία θα πρέπει να συνοδεύεται από στενή επίβλεψη των ασθενών, ιδίως όσων διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, ειδικά κατά την πρώιμη φάση της και μετά από αλλαγές της δόσης. Οι ασθενείς (και οι φροντιστές των ασθενών) θα πρέπει να βρίσκονται σε επαγρύπνηση όσον αφορά την εκδήλωση οποιασδήποτε κλινικής επιδείνωσης, αυτοκτονικής συμπεριφοράς ή σκέψεων και οποιωνδήποτε ασυνήθιστων αλλαγών στη συμπεριφορά και να αναζητούν άμεσα ιατρική συμβουλή 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 των 25 ετών) που λάμβαναν Quetiapine σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (3,0% έναντι 0%, αντίστοιχα). Μία βασισμένη στον πληθυσμό αναδρομική μελέτη της Quetiapine για τη θεραπεία ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοτραυματισμού και αυτοκτονίας σε ασθενείς ηλικίας 25 έως 64 ετών χωρίς ιστορικό αυτοτραυματισμού κατά τη διάρκεια της χρήσης της Quetiapine με άλλα αντικαταθλιπτικά.

Μεταβολικός κίνδυνος

Δεδομένου του παρατηρούμενου κινδύνου επιδείνωσης του μεταβολικού τους προφίλ, συμπεριλαμβανομένων των μεταβολών στο σωματικό βάρος, τη γλυκόζη αίματος (βλ. υπεργλυκαιμία) και τα λιπίδια που έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες, οι μεταβολικές παράμετροι των ασθενών πρέπει να προσδιορίζονται κατά το χρόνο 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 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε ενήλικες ασθενείς, η Quetiapine συσχετίστηκε με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων (EPS) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια σε διπολική διαταραχή και μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Η χρήση της Quetiapine έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ακαθισίας, η οποία χαρακτηρίζεται από μία υποκειμενικά δυσάρεστη ή ενοχλητική ανησυχία και ανάγκη για κίνηση που συχνά συνοδεύεται από αδυναμία του ατόμου να καθίσει ή να παραμείνει σε ακινησία. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί εντός των πρώτων λίγων εβδομάδων της θεραπείας. Η αύξηση της δόσης σε ασθενείς που παρουσιάζουν αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι επιβλαβής.

Όψιμη δυσκινησία

Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας, θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή διακοπής της Quetiapine. Τα συμπτώματα της όψιμης δυσκινησίας μπορεί να χειροτερέψουν ή ακόμη και να εμφανισθούν μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Υπνηλία και ζάλη

Η θεραπεία με Quetiapine έχει συσχετιστεί με υπνηλία και σχετικά συμπτώματα, όπως καταστολή (βλ. παράγραφο 4.8). Σε κλινικές δοκιμές για τη θεραπεία ασθενών με διπολική κατάθλιψη και μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, η έναρξη ήταν συνήθως μέσα στις 3 πρώτες ημέρες της θεραπείας και ήταν κυρίως ήπιας έως μέτριας έντασης. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή υπνηλία μπορεί να χρειάζονται πιο συχνή επικοινωνία για τουλάχιστον 2 εβδομάδες από την έναρξη της υπνηλίας ή έως ότου βελτιωθούν τα συμπτώματα και μπορεί να χρειαστεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας.

Ορθοστατική υπόταση

Η θεραπεία με Quetiapine έχει συσχετιστεί με ορθοστατική υπόταση και σχετική ζάλη (βλ. παράγραφο 4.8) τα οποία, όπως και στην υπνηλία, έχουν έναρξη συνήθως κατά την αρχική περίοδο τιτλοποίησης της δόσης. Αυτό θα μπορούσε να αυξήσει τα περιστατικά τραυματισμών από ατύχημα (πτώσεις), ιδιαίτερα στον ηλικιωμένο πληθυσμό. Επομένως, πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να προσέχουν έως ότου εξοικειωθούν με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.8).

Η Quetiapine πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, αγγειοεγκεφαλική νόσο ή άλλες καταστάσεις με προδιάθεση για υπόταση. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης ή περισσότερο βαθμιαίας αύξησης της δόσης εάν εμφανιστεί ορθοστατική υπόταση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο.

Σύνδρομο υπνικής άπνοιας

Σύνδρομο υπνικής άπνοιας έχει αναφερθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν Quetiapine. Σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν παράλληλα κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος και οι οποίοι έχουν ιστορικό ή διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης υπνικής άπνοιας, όπως οι υπέρβαροι/παχύσαρκοι ή οι άνδρες ασθενείς, η Quetiapine θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

Σπασμοί

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

Κακοήθες νευροληπτικό σύνδρομο

Το κακοήθες νευροληπτικό σύνδρομο έχει συσχετισθεί με την αντιψυχωσική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της Quetiapine (βλ. παράγραφο 4.8). Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν υπερθερμία, μεταβολή της νοητικής κατάστασης, μυϊκή δυσκαμψία, αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος και αυξημένα επίπεδα κρεατινοφωσφοκινάσης. Σε μία τέτοια περίπτωση, η Quetiapine πρέπει να διακόπτεται και να παρέχεται κατάλληλη ιατρική περίθαλψη.

Σοβαρή ουδετεροπενία και ακοκκιοκυτταραιμία

Σε κλινικές δοκιμές με Quetiapine έχει αναφερθεί σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων $<0,5 \times 10^9/L$). Οι περισσότερες περιπτώσεις σοβαρής ουδετεροπενίας εμφανίστηκαν μέσα σε λίγους μήνες από την έναρξη της θεραπείας με Quetiapine. Δεν υπήρχε εμφανής συσχέτιση με τη δόση. Με βάση τη μετεγκριτική εμπειρία ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρες. Πιθανούς παράγοντες κινδύνου για ουδετεροπενία αποτελούν ο προϋπάρχων χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων (WBC) του αίματος και το ιστορικό φαρμακοεπαγόμενης ουδετεροπενίας. Ωστόσο, ορισμένες περιπτώσεις εμφανίστηκαν σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου. Η Quetiapine θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με αριθμό ουδετερόφιλων $<1,0 \times 10^9/L$. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και να ελέγχεται ο αριθμός των ουδετερόφιλων (μέχρι να υπερβούν την τιμή $1,5 \times 10^9/L$) (βλ. παράγραφο 5.1).

Η περίπτωση της ουδετεροπενίας θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν λοίμωξη ή πυρετό, ιδιαίτερα επί απουσίας εμφανών προδιαθεσικών παραγόντων, και να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Στους ασθενείς πρέπει να δίνονται οδηγίες να αναφέρουν άμεσα την εμφάνιση σημείων/συμπτωμάτων ενδεικτικών ακοκκιοκυτταραιμίας ή λοίμωξης (π.χ. πυρετός, αδυναμία, λήθαργος ή πονόλαιμος) οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της

θεραπείας με Quetiapine. Στους ασθενείς αυτούς πρέπει να διενεργείται άμεσα μέτρηση των λευκοκυττάρων (WBC) και του απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων (ANC), ιδιαίτερα επί απουσίας προδιαθεσικών παραγόντων.

Αντιχολινεργικές (μουςκαρινικές) επιδράσεις

Η nor-Quetiapine, ένας ενεργός μεταβολίτης της Quetiapine, παρουσιάζει μέτρια προς υψηλή συγγένεια για διάφορους υποτύπους μουςκαρινικών υποδοχέων. Αυτό συνεισφέρει στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών (ADR) που σχετίζονται με αντιχολινεργική δράση όταν η Quetiapine χρησιμοποιείται στις συνιστώμενες δόσεις, όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα που έχουν αντιχολινεργική δράση, καθώς και στα πλαίσια υπερδοσολογίας. Η Quetiapine θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα με αντιχολινεργική (μουςκαρινική) δράση. Η Quetiapine θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με τρέχουσα διάγνωση ή ιστορικό κατακράτησης ούρων, κλινικά σημαντική υπερτροφία του προστάτη, εντερική απόφραξη ή σχετικές καταστάσεις, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση ή γλαύκωμα κλειστής γωνίας (βλ. παραγράφους 4.5, 4.8, 4.9 και 5.1).

Αλληλεπιδράσεις

Βλ. επίσης παράγραφο 4.5.

Η συγχορήγηση της Quetiapine με έναν ισχυρό επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων όπως η καρβαμαζεπίνη ή η φαινοτοΐνη, 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 θα πρέπει να γίνεται μόνο εάν ο γιατρός θεωρεί ότι το όφελος από τη θεραπεία με Quetiapine υπερσχύει του κινδύνου από τη διακοπή του επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων. Είναι σημαντικό, οποιαδήποτε αλλαγή στη θεραπεία με τον επαγωγέα να γίνεται σταδιακά και, εφόσον απαιτείται, να αντικαθίσταται από έναν μη-επαγωγέα (π.χ. βαλπροϊκό νάτριο).

Σωματικό βάρος

Αύξηση του 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 ακολουθούμενες κατευθυντήριες οδηγίες για τα αντιψυχωσικά (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Υπεργλυκαιμία

Σπάνια έχει 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 ακολουθούμενες κατευθυντήριες οδηγίες για τα αντιψυχωσικά. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οποιοδήποτε αντιψυχωσικό παράγοντα συμπεριλαμβανομένης της Quetiapine, θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (όπως πολυδιψία, πολουρία, πολυφαγία και αδυναμία) και οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή με παράγοντες κινδύνου για

σακχαρώδη διαβήτη θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για επιδείνωση του ελέγχου της γλυκόζης. Το σωματικό βάρος θα 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 διαστήματος QT

Στις κλινικές δοκιμές και κατά την χρήση σύμφωνα με την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, η Quetiapine δεν συσχετίστηκε με εμμένουσα αύξηση στα απόλυτα διαστήματα QT. Μετά την κυκλοφορία στην αγορά, 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 αντιψυχωσικά, απαιτείται προσοχή όταν η Quetiapine χορηγείται σε ασθενείς με καρδιοαγγειακές νόσους ή οικογενειακό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT. Επίσης, απαιτείται προσοχή όταν η Quetiapine συγχωρηγείται είτε με φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT ή με νευροληπτικά, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο παράτασης του διαστήματος QT, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή υπερτροφία, υποκαλιαιμία ή υπομαγνησαιμία. (βλ. παράγραφο 4.5).

Καρδιομυοπάθεια και μυοκαρδίτιδα

Καρδιομυοπάθεια και μυοκαρδίτιδα έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες καθώς και κατά τη μετεγκριτική εμπειρία, ωστόσο δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική σχέση με την Quetiapine. Η θεραπεία με Quetiapine πρέπει να επανεκτιμάται σε ασθενείς με υποψία καρδιομυοπάθειας ή μυοκαρδίτιδας.

Σοβαρές Δερματικές Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (SCARs), συμπεριλαμβανομένων συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), φαρμακευτικού εξανθήματος με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) κατά την διάρκεια της θεραπείας με κουετιαπίνη. Αυτά εμφανίζονται συνήθως ως συνδυασμός των ακόλουθων συμπτωμάτων: εκτεταμένο δερματικό εξάνθημα ή απολεπιστική δερματίτιδα, πυρετός, λεμφαδενοπάθεια και πιθανή ηωσινοφιλία. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτές τις σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, η κουετιαπίνη πρέπει να διακοπεί αμέσως και να εξεταστεί εναλλακτική θεραπεία.

Διακοπή

Μετά την απότομη διακοπή της Quetiapine, έχουν αναφερθεί οξεία 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 που σχετίζεται με άνοια

Η Quetiapine δεν είναι εγκεκριμένη για τη θεραπεία ασθενών με ψύχωση που σχετίζεται με άνοια.

Παρατηρήθηκε περίπου τριπλάσια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης αγγειοεγκεφαλικών ανεπιθύμητων συμβάντων σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες 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 άλλους πληθυσμούς ασθενών. Η Quetiapine θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

Σε μια μετα-ανάλυση άτυπων αντιψυχωσικών, αναφέρθηκε ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς με ψύχωση που σχετίζεται με άνοια διατρέχουν 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.

Ηλικιωμένοι ασθενείς με νόσο του Parkinson (PD)/ παρκινσονισμός

Μια αναδρομική μελέτη βασισμένη στον πληθυσμό των ασθενών που λαμβάνουν Quetiapine για τη θεραπεία της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής, έδειξε αυξημένο κίνδυνο θανάτου κατά τη χρήση της Quetiapine σε ασθενείς ηλικίας > 65 ετών. Αυτή η συσχέτιση δεν υπήρχε όταν οι ασθενείς με νόσο του Parkinson αφαιρέθηκαν από την ανάλυση. Πρέπει να δίδεται προσοχή εάν η Quetiapine συνταγογραφείται σε ηλικιωμένους ασθενείς με νόσο του Parkinson.

Δυσφαγία

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

Δυσκοιλιότητα και εντερική απόφραξη

Η δυσκοιλιότητα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εντερική απόφραξη. Με την Quetiapine έχουν αναφερθεί δυσκοιλιότητα και εντερική απόφραξη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αναφορές αυτές συμπεριλαμβάνουν θανάτους σε ασθενείς που διέτρεχαν υψηλότερο κίνδυνο εντερικής απόφραξης, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λάμβαναν ταυτόχρονα πολλαπλά φάρμακα που μειώνουν την εντερική κινητικότητα και/ή μπορεί να μην ανέφεραν συμπτώματα δυσκοιλιότητας. Οι ασθενείς με εντερική απόφραξη/ειλεό θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με στενή παρακολούθηση και επείγουσα φροντίδα.

Φλεβική θρομβοεμβολή (VTE)

Περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά φάρμακα. Δεδομένου ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιψυχωσικά παρουσιάζουν συχνά επίκτητους παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή, θα πρέπει να

προσδιορίζονται όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Quetiapine και να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα.

Παγκρεατίτιδα

Έχει αναφερθεί παγκρεατίτιδα σε κλινικές δοκιμές, καθώς και κατά τη μετεγκριτική εμπειρία. Στις μετεγκριτικές αναφορές, παρά το ότι δεν είχαν όλα τα περιστατικά παράγοντες κινδύνου, πολλοί ασθενείς είχαν παράγοντες που είναι γνωστό ότι συσχετίζονται με την παγκρεατίτιδα, όπως αυξημένα τριγλυκερίδια (βλ. παράγραφο 4.4), χολολιθίαση και κατανάλωση αλκοόλ.

Πρόσθετες πληροφορίες

Τα δεδομένα σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση της Quetiapine με δι-βαλπροϊκό ή λίθιο σε οξεία, μέτρια έως σοβαρά μανιακά επεισόδια είναι περιορισμένα. Ωστόσο, η θεραπεία συνδυασμού ήταν καλά ανεκτή (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Τα δεδομένα έδειξαν αθροιστική δράση την Εβδομάδα 3.

Λακτόζη

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

Λανθασμένη χρήση και κατάχρηση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λανθασμένης χορήγησης και κατάχρησης. Ενδέχεται να απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση της Quetiapine σε ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ ή ναρκωτικών ουσιών.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεδομένης της κύριας επίδρασης της Quetiapine στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η Quetiapine θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με άλλα κεντρικώς δρώντα φαρμακευτικά προϊόντα και με αλκοόλ.

Απαιτείται προσοχή κατά την αντιμετώπιση ασθενών που λαμβάνουν άλλα φάρμακα τα οποία διαθέτουν αντιχολινεργικές (μουσκαρινικές) επιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Το ένζυμο (CYP) 3A4 του κυτοχρώματος P450 είναι αυτό που ευθύνεται πρωτίστως για το μεταβολισμό της Quetiapine μέσω του κυτοχρώματος P450. Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση Quetiapine (δόση των 25 mg) με κετοконаζόλη, η οποία είναι αναστολέας του CYP3A4, προκάλεσε αύξηση κατά 5 έως 8 φορές του εμβαδού της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) για την Quetiapine. Με βάση αυτό, η συγχορήγηση της Quetiapine με αναστολείς του CYP 3A4 αντενδείκνυται. Επίσης, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Quetiapine δεν συνιστάται η κατανάλωση χυμού γκρέιπφρουτ.

Σε μία δοκιμή 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. Αυτή η αύξηση της κάθαρσης οδήγησε σε μείωση της συστηματικής έκθεσης στην Quetiapine (με βάση την AUC) κατά μέσο όρο σε ποσοστό 13%, σε σχέση με την έκθεση στην Quetiapine όταν χορηγείται μόνη της, αν και σε κάποιους ασθενείς παρατηρήθηκε μεγαλύτερο ποσοστό μείωσης. Λόγω αυτής της αλληλεπίδρασης, μπορεί να επιτευχθούν μικρότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και να επηρεαστεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Quetiapine. Η συγχορήγηση Quetiapine και φαινυτοΐνης (έναν άλλος επαγωγέας των μικροσωματικών 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 θα πρέπει να γίνεται μόνο εάν ο γιατρός θεωρεί ότι το όφελος από τη θεραπεία με Quetiapine υπερσχύει του κινδύνου από τη διακοπή του επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων. Είναι σημαντικό, οποιαδήποτε αλλαγή στη θεραπεία με τον επαγωγέα να γίνεται σταδιακά και, εφόσον απαιτείται, να αντικαθίσταται από έναν μη-επαγωγέα (π.χ. βαλπροϊκό νάτριο) (βλ. παράγραφο 4.4).

Η φαρμακοκινητική της Quetiapine δεν μεταβλήθηκε σημαντικά με τη συγχορήγηση των αντικαταθλιπτικών ιμιπραμίνη (γνωστός αναστολέας του CYP 2D6) ή φλουοξετίνη (γνωστός αναστολέας των CYP 3A4 και CYP 2D6).

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 με σιμετιδίνη. Η φαρμακοκινητική του λιθίου δεν μεταβλήθηκε όταν συγχορηγήθηκε με Quetiapine.

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων του συνδυασμού λιθίου και Quetiapine έναντι του συνδυασμού εικονικού φαρμάκου και Quetiapine σε ενήλικες ασθενείς με οξεία μανία, παρατηρήθηκαν υψηλότερη επίπτωση σχετιζόμενων με το εξωπυραμидικό 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 κατά τη συγχορήγησή τους. Μια αναδρομική μελέτη παιδιών και εφήβων που έλαβαν βαλπροϊκό, Quetiapine, ή και τα δύο, διαπίστωσε συχνότητα επίπτωσης 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 αυξάνουν το διάστημα QT.

Σε ασθενείς που έχουν λάβει Quetiapine υπήρξαν αναφορές ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων σε ενζυμικές ανοσοδοκιμασίες 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 από εκτεθείσες κυήσεις (δηλ. 300-1.000 εκβάσεις κύησης), συμπεριλαμβανομένων ατομικών αναφορών και ορισμένων μελετών παρατήρησης, δεν υποδεικνύει 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 (συμπεριλαμβανομένης της Quetiapine) κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων και/ή του στερητικού συνδρόμου, οι οποίες μπορεί να ποικίλλουν σε βαρύτητα και διάρκεια μετά τη γέννηση. Έχουν υπάρξει αναφορές για διέγερση, υπέρτονία, υποτονία, τρόμο, υπνηλία, αναπνευστική δυσχέρεια ή διαταραχή πρόσληψης τροφής. Κατά συνέπεια, τα νεογέννητα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Θηλασμός

Με βάση πολύ περιορισμένα δεδομένα από δημοσιευμένες αναφορές για την απέκκριση της Quetiapine στο ανθρώπινο μητρικό γάλα, η απέκκριση της Quetiapine σε θεραπευτικές δόσεις φαίνεται ότι δεν είναι σταθερή. Λόγω της απουσίας επαρκών δεδομένων, πρέπει να αποφασίζεται εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με Quetiapine, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεδομένων των κύριων επιδράσεών της στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η Quetiapine μπορεί να επηρεάσει τις δραστηριότητες που απαιτούν νοητική εγρήγορση. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να μην οδηγούν και να μη

χειρίζονται μηχανήματα έως ότου γίνει γνωστή η ευαισθησία του κάθε ατόμου στο φάρμακο.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (ADR) με Quetiapine (>10%) είναι υπνηλία, κεφαλαλγία, ζάλη, 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.

Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη θεραπεία με Quetiapine παρατίθενται στον ακόλουθο πίνακα (Πίνακα 1) σύμφωνα με το υπόδειγμα που συνιστάται από το Συμβούλιο Διεθνών Οργανώσεων Επιστημών Υγείας (CIOMS III Ομάδα Εργασίας 1995):

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με τη θεραπεία με Quetiapine

Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων συμβάντων κατατάσσονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα (SOC)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Μειωμένη αιμοσφαιρίνη ²²	Λευκοπενία ^{1,28} , μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων ²⁷	Ουδετεροπενία ¹ , θρομβοπενία, αναιμία, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων ¹³	Ακοκκιοκυτταραιμία ²⁶		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένων αλλεργικών δερματικών αντιδράσεων)		Αναφυλακτική ή αντίδραση ⁵	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Υπερπρολακτιναιμία ¹⁵ , μειώσεις της ολικής T ₄ ²⁴ , μειώσεις της	Μειώσεις της ελεύθερης T ₃ ²⁴ , υποθυρεοειδισμός ²¹		Απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης	

ς		ελεύθερης T ₄ ²⁴ , μειώσεις της ολικής T ₃ ²⁴ , αυξήσεις της TSH ²⁴				
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Αυξήσεις των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στον ορό ^{10,30} αυξήσεις της ολικής χοληστερόλης (κυρίως της LDL χοληστερόλης) ^{11,30} Μειώσεις της HDL χοληστερόλης ^{17, 30} , αύξηση του σωματικού βάρους ^{8,30}	Αυξημένη όρεξη, αύξηση της γλυκόζης αίματος σε υπεργλυκαιμικά επίπεδα ^{6,30}	Υπονατριάμια ¹⁹ , σακχαρώδης διαβήτης ^{1,5} Επιδείνωση προϋπάρχοντος διαβήτη	Μεταβολικό σύνδρομο ²⁹		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Ανώμαλα όνειρα και εφιάλτες, ιδεασμός αυτοκτονίας και αυτοκτονική συμπεριφορά ²⁰		Υπνοβασία και σχετικές αντιδράσεις όπως παραμιλητό και σχετιζόμενη με τον ύπνο διαταραχή πρόσληψης τροφής		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη ^{4, 16} , υπνηλία ^{2, 16} , κεφαλαλγία, εξωπυραμидικά συμπτώματα ^{1, 21}	Δυσαρθρία	Σπασμοί ¹ , σύνδρομο ανήσυχων ποδιών ⁵ , βραδυκινησία ^{1, 5} , συγκοπή ^{4, 16}			
Καρδιακές διαταραχές		Ταχυκαρδία ⁴ , αίσθημα παλμών ²³	Παράταση του διαστήματος QT ^{1,12,18} , βραδυκαρδία ³²			
Οφθαλμικές Διαταραχές		Θαμπή όραση				
Αγγειακές		Ορθοστατική		Φλεβική		Εγκεφαλικό

διαταραχές		υπόταση ^{4, 16}		θρομβοεμβολή ¹		Επεισόδιο ³³
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Δύσπνοια ²³	Ρινίτιδα			
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ξηροστομία	Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, έμετος ²⁵	Δυσφαγία ⁷	Παγκρεατίτιδα ¹ , εντερική απόφραξη/ειλεός		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης ορού (ALT) ³ Αυξήσεις των επιπέδων της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης ³	Αυξήσεις της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης ορού (AST) ³	Ίκτερος ⁵ , ηπατίτιδα		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού					Αγγειοοίδημα ⁵ , σύνδρομο Stevens-Johnson	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα, εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού					Ραβδομύλυση	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Κατακράτηση ούρων			
Καταστάσε						Στερητικό

ις της κύησης, της λοχίας και της περιγεννητικής περιόδου						σύνδρομο των νεογνών ³¹
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Σεξουαλική δυσλειτουργία	Πριαπισμός, γαλακτόρροια, οίδημα μαστών, διαταραχές εμμήνου ρύσης		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συμπτώματα στέρησης (διακοπής) ^{1, 9}	Ήπια εξασθένιση, περιφερικό οίδημα, ευερεθιστότητα, πυρεξία		Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο ¹ , υποθερμία		
Παρακλινικές εξετάσεις				Αυξήσεις της κρεατινοφωσφοκινάσης αίματος ¹⁴		

1. Βλ. παράγραφο 4.4.
2. Μπορεί να εμφανισθεί υπνηλία, συνήθως κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες της θεραπείας, που γενικά υποχωρεί με τη συνέχιση της χορήγησης της Quetiapine.
3. Ασυμπτωματική αύξηση (μεταβολή από το φυσιολογικό σε τιμές >3 x ULN οποιαδήποτε στιγμή) των επιπέδων των τρανσαμινασών του ορού (ALT, AST) ή των επιπέδων της γ-GT, έχει παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε Quetiapine. Αυτές οι αυξήσεις ήταν συνήθως αναστρέψιμες με τη συνέχιση της θεραπείας με Quetiapine.
4. Όπως συμβαίνει και με άλλα αντιψυχωσικά με ανασταλτική δράση στους α₁-αδρενεργικούς υποδοχείς, η Quetiapine μπορεί γενικά να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση, που σχετίζεται με ζάλη, ταχυκαρδία και, σε ορισμένους ασθενείς, με συγκοπή, ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).
5. Ο υπολογισμός της συχνότητας αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίστηκε μόνο σε μετεγκριτικά δεδομένα με το σκεύασμα Quetiapine άμεσης αποδέσμευσης.
6. Γλυκόζη αίματος νηστείας ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L) ή γλυκόζη αίματος χωρίς νηστεία ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) σε μία τουλάχιστον περίπτωση.
7. Αύξηση στο ποσοστό της δυσφαγίας με την Quetiapine έναντι του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε μόνο στις κλινικές μελέτες σε διπολική κατάθλιψη.
8. Με βάση >7% αύξηση του σωματικού βάρους από την έναρξη. Εμφανίζεται κυρίως κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας στους ενήλικες.
9. Σε οξείες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες μονοθεραπείας που αξιολόγησαν τα συμπτώματα διακοπής, παρατηρήθηκαν πιο συχνά τα ακόλουθα συμπτώματα στέρησης: αϋπνία, ναυτία, κεφαλαλγία, διάρροια, έμετος, ζάλη και ευερεθιστότητα. Η επίπτωση αυτών των αντιδράσεων μειώθηκε σημαντικά 1 εβδομάδα μετά την διακοπή.
10. Τριγλυκερίδια ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (ασθενείς ≥ 18 ετών) ή ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (ασθενείς <18 ετών) τουλάχιστον σε μία περίπτωση.
11. Χοληστερόλη ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (ασθενείς ≥ 18 ετών) ή ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (ασθενείς <18 ετών) τουλάχιστον σε μία περίπτωση. Πολύ συχνά έχει παρατηρηθεί αύξηση της LDL χοληστερόλης ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L). Η μέση μεταβολή ανάμεσα στους ασθενείς που παρουσίασαν αυτή την αύξηση ήταν 41,7 mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).
12. Βλ. κείμενο παρακάτω.
13. Αιμοπετάλια $\leq 100 \times 10^9/L$ τουλάχιστον σε μία περίπτωση.
14. Βάσει αναφορών ανεπιθύμητων συμβάντων από κλινικές δοκιμές σύμφωνα με τις οποίες η αύξηση της κρεατινοφωσφοκινάσης στο αίμα δεν σχετίζεται με νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο.
15. Επίπεδα προλακτίνης (ασθενείς ηλικίας >18 ετών): >20 $\mu\text{g/L}$ (>869,56 pmol/L) για τους άνδρες, >30 $\mu\text{g/L}$ (>1304,34 pmol/L) για τις γυναίκες, οποιαδήποτε στιγμή.
16. Μπορεί να οδηγήσει σε πτώσεις.
17. HDL-χοληστερόλη: <40 mg/dL (1,025 mmol/L) για τους άνδρες, <50 mg/dL (1,282 mmol/L) για τις γυναίκες, οποιαδήποτε στιγμή.
18. Επίπτωση ασθενών που είχαν μεταβολή του QTc από <450 msec σε ≥ 450 msec με αύξηση ≥ 30 msec. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με Quetiapine, η μέση μεταβολή και η επίπτωση ασθενών που είχαν μεταβολή σε κλινικά σημαντικό επίπεδο είναι παρόμοια ανάμεσα στην Quetiapine και το εικονικό φάρμακο.
19. Μεταβολή από >132 mmol/L σε ≤ 132 mmol/L τουλάχιστον σε μια περίπτωση.

20. Περιπτώσεις ιδεασμού αυτοκτονίας και αυτοκτονικής συμπεριφοράς έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με Quetiapine ή άμεσα μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).
21. Βλ. παράγραφο 5.1
22. Μειωμένη αιμοσφαιρίνη σε τιμές ≤ 13 g/dL (8,07 mmol/L) στους άνδρες και ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) στις γυναίκες εμφανίστηκε τουλάχιστον μία φορά στο 11% των ασθενών που λάμβαναν Quetiapine σε όλες τις μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των επεκτάσεων με ανοικτή επισημάνση. Για αυτούς τους ασθενείς, η μέση μέγιστη μείωση της αιμοσφαιρίνης οποιαδήποτε στιγμή ήταν -1,50 g/dL.
23. Αυτές οι αναφορές συνέβησαν συχνά στα πλαίσια ταχυκαρδίας, ζάλης, ορθοστατικής υπότασης και/ή υποκείμενης καρδιακής/αναπνευστικής νόσου.
24. Με βάση τις μεταβολές από τη φυσιολογική αρχική τιμή σε πιθανώς κλινικά σημαντική τιμή οποιαδήποτε στιγμή μετά την έναρξη σε όλες τις δοκιμές. Οι μεταβολές στην ολική T4, την ελεύθερη T4, την ολική T3 και την ελεύθερη T3 ορίζονται ως $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/L) και η μεταβολή στην TSH ως >5 mIU/L, οποιαδήποτε στιγμή.
25. Με βάση την αύξηση του ποσοστού του εμέτου σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών).
26. Με βάση μεταβολή στα ουδετερόφιλα από τιμές $\geq 1,5 \times 10^9/L$ κατά την έναρξη σε τιμές $<0,5 \times 10^9/L$ οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και με βάση τους ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία ($<0,5 \times 10^9/L$) και λοίμωξη κατά τη διάρκεια όλων των κλινικών μελετών της Quetiapine (βλ. παράγραφο 4.4).
27. Με βάση τις μεταβολές από τη φυσιολογική αρχική τιμή σε πιθανώς κλινικά σημαντική τιμή οποιαδήποτε στιγμή μετά την έναρξη σε όλες τις δοκιμές. Οι μεταβολές των ηωσινόφιλων ορίζονται ως $>1 \times 10^9$ κύτταρα/L οποιαδήποτε στιγμή.
28. Με βάση τις μεταβολές από τη φυσιολογική αρχική τιμή σε πιθανώς κλινικά σημαντική τιμή οποιαδήποτε στιγμή μετά την έναρξη σε όλες τις μελέτες. Οι μεταβολές του WBC ορίζονται ως $\leq 3 \times 10^9$ κύτταρα/L οποιαδήποτε στιγμή.
29. Με βάση αναφορές ανεπιθύμητων συμβάντων μεταβολικού συνδρόμου από όλες τις κλινικές δοκιμές με Quetiapine.
30. Σε ορισμένους ασθενείς παρατηρήθηκε επιδείνωση περισσότερων του ενός από τους μεταβολικούς παράγοντες του σωματικού βάρους, της γλυκόζης αίματος και των λιπιδίων στις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.4).
31. Βλ. παράγραφο 4.6.
32. Μπορεί να εμφανιστεί κατά την έναρξη ή σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας και να σχετίζεται με υπόταση και/ή συγκοπή. Η συχνότητα βασίζεται σε αναφορές ανεπιθύμητων συμβάντων βραδυκαρδίας και σχετιζόμενων συμβάντων από όλες τις κλινικές μελέτες με Quetiapine.
33. Βάσει μιας αναδρομικής μη τυχαιοποιημένης επιδημιολογικής μελέτης.

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

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCAR), συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN), της αντίδρασης με ηωσινόφιλα και συστηματικών συμπτωμάτων (DRESS), σε συνδυασμό με την θεραπεία με quetiapine.

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 κατηγορία υψηλότερης συχνότητας σε παιδιά και εφήβους ασθενείς (ηλικίας 10-17 ετών) από ότι στον ενήλικο πληθυσμό ή τις ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν έχουν διαπιστωθεί στον πληθυσμό των ενηλίκων.

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους που σχετίζονται με τη θεραπεία με Quetiapine και παρουσιάζονται με υψηλότερη συχνότητα σε σχέση με τους ενήλικες, ή δεν έχουν διαπιστωθεί στον πληθυσμό των ενηλίκων

Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων συμβάντων κατατάσσονται σύμφωνα ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($<1/10.000$).

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα (SOC)	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Αυξήσεις της προλακτίνης ¹	
Διαταραχές του	Αυξημένη όρεξη	

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

1. Επίπεδα προλακτίνης (ασθενείς ηλικίας <18 ετών): >20 ug/L (>869,56 pmol/L) για τους άνδρες, >26 ug/L (>1.130,428 pmol/L) για τις γυναίκες, οποιαδήποτε στιγμή. Λιγότερο από 1% των ασθενών παρουσίασε αύξηση σε επίπεδα προλακτίνης >100 ug/L.
2. Με βάση μεταβολές άνω του κλινικός σημαντικού ορίου (προσαρμογή από τα κριτήρια των Εθνικών Ιδρυμάτων Υγείας) ή αυξήσεις >20 mm Hg για τη συστολική ή >10 mm Hg για τη διαστολική αρτηριακή πίεση οποιαδήποτε στιγμή σε δύο οξείας φάσης (3-6 εβδομάδων), ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε παιδιά και εφήβους.
3. Σημείωση: Η συχνότητα είναι σε συμφωνία με αυτήν που παρατηρείται στους ενήλικες, αλλά ενδέχεται να σχετίζεται με διαφορετικές κλινικές επιπτώσεις στα παιδιά και τους 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 υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

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

Η υπερδοσολογία θα μπορούσε να οδηγήσει σε παράταση του διαστήματος QT, σπασμούς, επιληπτική κατάσταση (status epilepticus), ραβδομύλυση, αναπνευστική

καταστολή, κατακράτηση ούρων, σύγχυση, παραλήρημα και/ή διέγερση, κόμα και θάνατο. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα σοβαρή καρδιαγγειακή νόσο ενδέχεται να διατρέχουν 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 συμπτωμάτων, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συγχορήγησης και άλλων φαρμάκων και συνιστάται η εφαρμογή διαδικασιών εντατικής παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένης της επίτευξης και διατήρησης της βατότητας 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 της πιθανής αρνητικής επίδρασης της φυσοστιγμίνης στην καρδιακή αγωγιμότητα. Η φυσοστιγμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί εάν δεν υπάρχουν παρεκκλίσεις στο ΗΚΓ. Η φυσοστιγμίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε περίπτωση δυσρυθμιών, οποιασδήποτε μορφής καρδιακού αποκλεισμού ή διεύρυνσης του συμπλέγματος QRS.

Παρόλο που δεν έχει διερευνηθεί η παρεμπόδιση της απορρόφησης σε περίπτωση υπερδοσολογίας, το ενδεχόμενο γαστρικής πύσης μπορεί να εξετασθεί σε περιπτώσεις σοβαρής δηλητηρίασης και αν είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί εντός μίας ώρας από την κατάποση. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης 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 παραγόντων. Η επινεφρίνη και η ντοπαμίνη θα πρέπει να αποφεύγονται, επειδή η διέγερση των β υποδοχέων μπορεί να επιδεινώσει την υπόταση επί παρουσίας επαγόμενου από την Quetiapine αποκλεισμού των α υποδοχέων.

Η στενή ιατρική επιτήρηση και παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζονται έως ότου ανακάμψει ο ασθενής.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιψυχωσικά, διαζεπίνες, οξαζεπίνες, θειαζεπίνες
Κωδικός ATC: N05A H04

Μηχανισμός δράσης

Η Quetiapine είναι ένας άτυπος αντιψυχωσικός παράγοντας. Η Quetiapine και ο δραστικός της μεταβολίτης που ανευρίσκεται στο ανθρώπινο πλάσμα, η nor-Quetiapine, αλληλεπιδρούν με ένα ευρύ φάσμα νευροδιαβιβαστικών υποδοχέων. Η Quetiapine και η nor-Quetiapine εμφανίζουν συγγένεια προς τους υποδοχείς της

σεροτονίνης (5HT₂) στον εγκέφαλο και τους υποδοχείς D₁ και D₂ της ντοπαμίνης. Αυτός ακριβώς ο συνδυασμός ανταγωνισμού των υποδοχέων, με υψηλότερη εκλεκτικότητα προς τους υποδοχείς της 5HT₂ σε σχέση με τους υποδοχείς D₂, πιστεύεται ότι συμβάλλει στις κλινικές αντιψυχωσικές ιδιότητες και στη μικρή πιθανότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με τα κλασσικά αντιψυχωσικά. Η Quetiapine και η nor-Quetiapine δεν εμφανίζουν αξιοσημείωτη συγγένεια για τους υποδοχείς των βενζοδιαζεπινών, αλλά εμφανίζουν υψηλή συγγένεια για τους ισταμινεργικούς και τους α₁-αδρενεργικούς υποδοχείς και μέτρια συγγένεια για τους α₂-αδρενεργικούς υποδοχείς. Επίσης, η Quetiapine εμφανίζει χαμηλή ή μηδενική συγγένεια για τους μουςκαρινικούς υποδοχείς, ενώ η nor-Quetiapine εμφανίζει μέτρια έως υψηλή συγγένεια για διάφορους μουςκαρινικούς υποδοχείς, η οποία ενδεχομένως εξηγεί τις αντιχολινεργικές (μουςκαρινικές) επιδράσεις. Η αναστολή του NET και η μερική αγωνιστική δράση στις θέσεις 5HT_{1A} από τη nor-Quetiapine, μπορεί να συνεισφέρουν στη θεραπευτική αποτελεσματικότητα της Quetiapine ως αντικαταθλιπτικού.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η Quetiapine είναι δραστική σε δοκιμασίες ελέγχου της αντιψυχωσικής δράσης, όπως στην εξαρτημένη αποφυγή. Επίσης αναστέλλει τη δράση των αγωνιστών της ντοπαμίνης, όπως μετράται 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 προκλινικούς ελέγχους για την πρόβλεψη της εμφάνισης ή μη εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, η Quetiapine διαφέρει από τα τυπικά αντιψυχωσικά και εμφανίζει ένα άτυπο προφίλ. Η Quetiapine δεν προκαλεί υπερευαισθησία των υποδοχέων D₂ της ντοπαμίνης μετά από χρόνια χορήγηση. Η Quetiapine προκαλεί μόνο ελαφρά καταληψία σε δόσεις ικανές να αποκλείσουν τους υποδοχείς D₂ της ντοπαμίνης. Η Quetiapine παρουσιάζει εκλεκτικότητα προς το μεταιχμιακό σύστημα, προκαλώντας αποπολωτικό αποκλεισμό των μεσομεταιχμιακών αλλά όχι των μελανοραβδωτών ντοπαμινεργικών νευρώνων, μετά από χρόνια χορήγηση. Η Quetiapine επιδεικνύει ελάχιστη προδιάθεση για δυστονία σε πιθήκους Cebus, που ευαισθητοποιήθηκαν με αλοπεριδόλη ή που δεν είχαν άλλα φάρμακα, μετά από οξεία και χρόνια χορήγηση. (Βλ. παράγραφο 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 της 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. Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της Quetiapine άμεσης αποδέσμευσης 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 βαλπροϊκό νάτριο, δεν αναφέρθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων θεραπείας του Quetiapine και του εικονικού φαρμάκου, όσον αφορά την συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμидικών συμπτωμάτων ή στην ανάγκη συγχορήγησης αντιχολινεργικών.

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. Δεν υπάρχουν στοιχεία από μακροχρόνιες 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 οξεία, μέτρια έως σοβαρά μανιακά επεισόδια σε 3 και 6 εβδομάδες είναι περιορισμένα. Ωστόσο η θεραπεία συγχορήγησης ήταν καλά ανεκτή. Τα στοιχεία έδειξαν αθροιστική δράση την 3^η εβδομάδα. Μία δεύτερη μελέτη δεν απέδειξε μια αθροιστική δράση την 6η εβδομάδα.

Η μέση δόση Quetiapine κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας, στους ασθενείς που αποκρίθηκαν, ήταν περίπου 600 mg /ημέρα και περίπου το 85% από αυτούς ήταν εντός του εύρους των 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 τύπου I ή II διαταραχή, το Quetiapine 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 άμεσης αποδέσμευσης και σε αυτούς που πήραν δόση 600 mg.

Σε δύο από αυτές τις μελέτες, στη φάση συντήρησης, αποδείχθηκε ότι μακρόχρονη θεραπεία σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην Quetiapine άμεσης αποδέσμευσης 300 ή 600 mg ήταν αποτελεσματική συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά 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 οποιουδήποτε 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 τυχαίοποιημένη μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων λιθίου και Quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης έναντι εικονικού φαρμάκου και Quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης σε ενήλικες ασθενείς με οξεία μανία, η διαφορά της

μέσης βελτίωσης της βαθμολογίας YMRS (κλίμακα βαθμολογίας της μανίας του Young) μεταξύ της ομάδας προσθήκης του λιθίου και της ομάδας προσθήκης του εικονικού φαρμάκου ήταν 2,8 μονάδες και η διαφορά στο % ποσοστό αυτών που ανταποκρίθηκαν (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 I. Ο αριθμός των ασθενών με επεισόδια διάθεσης ήταν 91 (22,5%) στην ομάδα της Quetiapine, 208 (51,5%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 95 (26,1%) στην ομάδα θεραπείας με λίθιο αντίστοιχα. Σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην Quetiapine, όταν έγινε σύγκριση της συνέχισης θεραπείας με Quetiapine με την αλλαγή θεραπείας σε λίθιο, τα αποτελέσματα υποδείκνυαν ότι η αλλαγή θεραπείας σε λίθιο δε φαίνεται να συνδέεται με την αύξηση του χρόνου μέχρι την υποτροπή των επεισοδίων διάθεσης.

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η Quetiapine είναι αποτελεσματική στη σχιζοφρένεια και τη μανία όταν χορηγείται δύο φορές την ημέρα, παρόλο που η Quetiapine εμφανίζει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 7 ώρες. Αυτό υποστηρίζεται επιπλέον με δεδομένα από μια μελέτη με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), η οποία προσδιόρισε ότι για την Quetiapine, η σύνδεση με τους υποδοχείς της 5HT₂ και τους D₂ υποδοχείς, διατηρείται μέχρι 12 ώρες. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δόσεων μεγαλύτερων από 800 mg/ημέρα δεν έχουν αξιολογηθεί.

Κλινική ασφάλεια

Σε βραχυχρόνιες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές στη σχιζοφρένεια και τη διπολική μανία, η αθροιστική επίπτωση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν παρόμοια με αυτή του εικονικού φαρμάκου (σχιζοφρένεια: 7,8% για την Quetiapine και 8,0% για το εικονικό φάρμακο, διπολική μανία: 11,2% για την Quetiapine και 11,4% για το εικονικό φάρμακο). Υψηλότερα ποσοστά εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν Quetiapine σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε βραχυχρόνιες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες σε MDD και διπολική κατάθλιψη. Σε βραχυχρόνιες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες στη διπολική κατάθλιψη, η αθροιστική επίπτωση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν 8,9% για την Quetiapine σε σύγκριση με 3,8% για το εικονικό φάρμακο. Σε βραχυχρόνιες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές μονοθεραπείας σε μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, η αθροιστική επίπτωση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν 5,4% για τη Quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης και 3,2% για το εικονικό φάρμακο. Σε μία βραχυχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη μονοθεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, η αθροιστική επίπτωση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν 9,0% για την Quetiapine παρατεταμένης αποδέσμευσης και 2,3% για το εικονικό φάρμακο. Τόσο στη διπολική κατάθλιψη όσο και στην MDD, η επίπτωση των επιμέρους ανεπιθύμητων συμβάντων (π.χ. ακαθισία, εξωπυραμιδική διαταραχή, τρόμος, δυσκινησία, δυστονία, ανησυχία, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα και μυϊκή δυσκαμψία) δεν ξεπερνούσε το 4% σε οποιαδήποτε ομάδα θεραπείας.

Σε βραχυχρόνιες, σταθερής δόσης (50 mg/ημέρα έως 800 mg/ημέρα), ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (διάρκειας 3 έως 8 εβδομάδων), 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 και παρουσίασαν αύξηση του σωματικού βάρους $\geq 7\%$ 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.

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων του συνδυασμού λιθίου και Quetiapine έναντι του συνδυασμού εικονικού φαρμάκου και Quetiapine σε ενήλικες ασθενείς με οξεία μανία έδειξε ότι ο συνδυασμός της Quetiapine με λίθιο οδηγεί σε περισσότερα ανεπιθύμητα συμβάντα (63% έναντι 48% στο συνδυασμό της Quetiapine με εικονικό φάρμακο). Τα αποτελέσματα για την ασφάλεια έδειξαν υψηλότερη επίπτωση 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, που αναφέρθηκε στο 15,6% των ασθενών της ομάδας προσθήκης του λιθίου και στο 4,9% της ομάδας προσθήκης του εικονικού φαρμάκου. Η επίπτωση της υπνηλίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα του συνδυασμού Quetiapine και λιθίου (12,7%) σε σύγκριση με την ομάδα του συνδυασμού Quetiapine και εικονικού φαρμάκου (5,5%). Επιπλέον, υψηλότερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία στην ομάδα προσθήκης του λιθίου (8,0%) είχαν αύξηση του σωματικού βάρους ($\geq 7\%$) στο τέλος της θεραπείας σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας προσθήκης του εικονικού φαρμάκου (4,7%).

Οι πιο μακροχρόνιες δοκιμές πρόληψης των υποτροπών περιελάμβαναν μια ανοιχτή περίοδο (που κυμαινόταν από 4 έως 36 εβδομάδες), κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς έλαβαν Quetiapine, και στη συνέχεια μια τυχαιοποιημένη περίοδο διακοπής, κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς ήταν τυχαιοποιημένοι σε λήψη Quetiapine ή εικονικού φαρμάκου. Για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε Quetiapine, η μέση αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της ανοιχτής περιόδου ήταν 2,56 kg και έως την εβδομάδα 48 της τυχαιοποιημένης περιόδου η μέση αύξηση του σωματικού βάρους ήταν 3,22 kg, σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς 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 έως την εβδομάδα 48 της τυχαιοποιημένης περιόδου η μέση αύξηση του σωματικού βάρους ήταν 0,89 kg, σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς της ανοιχτής περιόδου.

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς με ψύχωση που σχετίζεται με άνοια, η επίπτωση αγγειοεγκεφαλικών ανεπιθύμητων συμβάντων ανά 100 ασθενείς-έτη δεν ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν Quetiapine σε σχέση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Σε όλες τις βραχυχρόνιες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές μονοθεραπείας σε ασθενείς με αριθμό ουδετερόφιλων κατά την έναρξη $\geq 1,5 \times 10^9/L$, η επίπτωση τουλάχιστον ενός περιστατικού μεταβολής του αριθμού ουδετερόφιλων σε επίπεδα $< 1,5 \times 10^9/L$ ήταν 1,9% στους ασθενείς που έλαβαν Quetiapine σε σύγκριση με 1,5% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης μεταβολών

σε $>0,5- <1,0 \times 10^9/L$ ήταν ίδια (0,2%) στους ασθενείς που έλαβαν Quetiapine και στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε όλες τις κλινικές μελέτες (ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, ανοικτές, ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα) σε ασθενείς με αριθμό ουδετερόφιλων $\geq 1,5 \times 10^9/L$ στην έναρξη, η επίπτωση τουλάχιστον ενός περιστατικού μεταβολής του αριθμού ουδετερόφιλων σε επίπεδα $<1,5 \times 10^9/L$ ήταν 2,9% και σε επίπεδα $<0,5 \times 10^9/L$ ήταν 0,21% στους ασθενείς που έλαβαν Quetiapine.

Η θεραπεία με Quetiapine συσχετίστηκε με δοσοεξαρτώμενες μειώσεις στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών. Η συχνότητα εμφάνισης μεταβολών της TSH ήταν 3,2 % για την Quetiapine έναντι 2,7 % για το εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης αμοιβαίων, πιθανώς κλινικά σημαντικών μεταβολών τόσο της T3 όσο και της T4 και της TSH σε αυτές τις μελέτες ήταν σπάνια, και οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών δεν συσχετίστηκαν με κλινικά συμπτωματικό υποθυρεοειδισμό.

Η μείωση της ολικής και της ελεύθερης T4 ήταν μέγιστη κατά τις πρώτες έξι εβδομάδες της θεραπείας με Quetiapine, χωρίς περαιτέρω μείωση κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας. Περίπου στα 2/3 του συνόλου των περιπτώσεων, η διακοπή της θεραπείας με Quetiapine συνοδεύεται από αντιστροφή των επιδράσεων στην ολική και την ελεύθερη T4, ανεξάρτητα από τη διάρκεια της θεραπείας.

Καταρράκτης/θολερότητα φακού

Σε μία κλινική δοκιμή αξιολόγησης του δυναμικού της Quetiapine (200-800 mg/ημέρα) για πρόκληση καταρράκτη έναντι της ρισπεριδόνης (2-8 mg) σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ή σχιζο-συναισθηματική διαταραχή, το ποσοστό των ασθενών με αυξημένο βαθμό θολερότητας του φακού δεν ήταν υψηλότερο με την Quetiapine (4%) σε σύγκριση με τη ρισπεριδόνη (10%) σε ασθενείς με έκθεση τουλάχιστον 21 μηνών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Κλινική αποτελεσματικότητα

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

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

Στη μελέτη της σχιζοφρένειας, η διαφορά στη μέση μεταβολή των ελαχίστων τετραγώνων από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία της PANSS (δραστική ουσία μείον εικονικό φάρμακο) ήταν -8,16 για την Quetiapine 400 mg/ημέρα και -9,29 για την Quetiapine 800 mg/ημέρα. Αμφότερα τα σχήματα χαμηλής δόσης (400 mg/ημέρα) και υψηλής δόσης (800 mg/ημέρα) της Quetiapine δεν υπερτερούσαν του εικονικού φαρμάκου ως προς το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση, η οποία ορίστηκε ως 30% μείωση στη συνολική βαθμολογία PANSS από την αρχική τιμή. Οι υψηλότερες δόσεις τόσο στη μανία όσο και στη σχιζοφρένεια είχαν ως αποτέλεσμα αριθμητικώς χαμηλότερα ποσοστά απόκρισης.

Σε μια τρίτη βραχυχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή μονοθεραπείας με Quetiapine σε παιδιά και εφήβους 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 δοκιμές με την Quetiapine που περιεγράφηκαν πιο πάνω, τα ποσοστά εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων στο σκέλος της δραστικής 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 αύξησης του σωματικού βάρους $\geq 7\%$ σε σχέση με το αρχικό σωματικό βάρος στο σκέλος της δραστικής θεραπείας 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 σχετιζόμενων με αυτοκτονία συμβάντων στο σκέλος της δραστικής 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 μεταθεραπευτικής παρακολούθησης στη μελέτη της διπολικής κατάθλιψης, υπήρξαν δύο επιπλέον σχετιζόμενα με αυτοκτονία συμβάντα σε δύο ασθενείς. Ένας από τους ασθενείς αυτούς λάμβανε Quetiapine κατά τη χρονική στιγμή του συμβάντος.

Μακροχρόνια ασφάλεια

Μία διάρκειας 26 εβδομάδων, ανοιχτή επέκταση των μελετών οξείας φάσης (n=380 ασθενείς), με ευέλικτη χορήγηση δόσεων Quetiapine 400-800 mg/ημέρα, παρείχε επιπλέον δεδομένα για την ασφάλεια. Αναφέρθηκαν αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης σε παιδιά και εφήβους, ενώ αυξημένη όρεξη, εξωπυραμιδικά συμπτώματα και αυξήσεις της προλακτίνης ορού αναφέρθηκαν με υψηλότερη συχνότητα σε παιδιά και εφήβους από ό,τι σε ενήλικες ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους, μετά από προσαρμογή ως προς τη φυσιολογική ανάπτυξη μακροπρόθεσμα, χρησιμοποιήθηκε αύξηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) τουλάχιστον ίση με τυπική απόκλιση 0,5 σε σχέση με την αρχική τιμή ως μέτρο της κλινικά σημαντικής μεταβολής. Το 18,3% των ασθενών που έλαβαν Quetiapine για διάστημα τουλάχιστον 26 εβδομάδων πληρούσαν το κριτήριο αυτό.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η quetiapine απορροφάται καλά και μεταβολίζεται εκτενώς μετά από χορήγηση από το στόμα. Η 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.

Η φαρμακοκινητική της Quetiapine και της nor-quetiapine είναι γραμμική για όλες τις εγκεκριμένες δόσεις.

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

Η Quetiapine μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ, με τη μητρική ένωση να αντιστοιχεί σε ποσοστό μικρότερο από το 5% του αναλλοίωτου υλικού που σχετίζεται με το φάρμακο και ανακτάται στα ούρα ή στα κόπρανα μετά τη χορήγηση ράδιο-επισημασμένης Quetiapine. Έρευνες *in vitro* απέδειξαν ότι το CYP3A4 είναι το κύριο ένζυμο που είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό της Quetiapine μέσω του κυτοχρώματος P450.

Η nor-Quetiapine σχηματίζεται και μεταβολίζεται κυρίως μέσω του CYP3A4.

Περίπου το 73% της ραδιενέργειας απεκκρίνεται στα ούρα και 21% στα κόπρανα.

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* αναστολή του CYP παρατηρείται μόνο σε συγκεντρώσεις περίπου 5 έως 50 φορές μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρούνται με δόσεις που κυμαίνονται από 300 έως 800 mg/ημέρα στον άνθρωπο. Με βάση αυτά τα *in vitro* αποτελέσματα, η συγχορήγηση της Quetiapine με άλλα φάρμακα θεωρείται απίθανο να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική αναστολή του μεταβολισμού άλλων φαρμάκων μέσω του κυτοχρώματος P450. Από μελέτες σε ζώα φαίνεται ότι η Quetiapine μπορεί να προκαλέσει επαγωγή στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Ωστόσο, σε μια ειδική μελέτη αλληλεπίδρασης σε ψυχωσικούς ασθενείς, δεν παρατηρήθηκε αύξηση στη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450 μετά τη χορήγηση Quetiapine.

Αποβολή

Οι χρόνοι ημίσειας ζωής της αποβολής της Quetiapine και της 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 φαρμακοκινητική της Quetiapine δεν διαφέρει μεταξύ αντρών και γυναικών.

Ηλικιωμένοι

Η μέση κάθαρση της Quetiapine στους ηλικιωμένους είναι περίπου 30% έως 50% χαμηλότερη από αυτήν που παρατηρείται σε ενήλικες ηλικίας από 18 έως 65 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Η μέση κάθαρση της Quetiapine στο πλάσμα μειώνεται κατά περίπου 25% σε άτομα με γνωστή ηπατική δυσλειτουργία (αλκοολική κίρρωση). Εφόσον η Quetiapine μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ, στα άτομα με ηπατική δυσλειτουργία αναμένονται υψηλότερα επίπεδα στο πλάσμα. Μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε 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 λάμβαναν σταθερή θεραπεία με 400 mg Quetiapine δύο φορές ημερησίως. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση, τα κανονικοποιημένα ως προς τη δόση επίπεδα της μητρικής ένωσης, της Quetiapine, στο πλάσμα σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 10-17 ετών) ήταν γενικώς παρόμοια με αυτά των ενηλίκων, αν και η C_{max} στα παιδιά ήταν στο υψηλότερο όριο του εύρους που παρατηρείται στους ενήλικες. Οι AUC και C_{max} του δραστικού μεταβολίτη, της *nor*-Quetiapine, ήταν υψηλότερες, περίπου κατά 62% και 49% σε παιδιά (10-12 ετών), αντίστοιχα, και 28% και 14% σε εφήβους (13-17 ετών), αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπήρξαν στοιχεία γονοτοξικότητας σε μια σειρά μελετών γονοτοξικότητας *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 πιθήκους *cynomolgus* 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 θολρότητα του φακού του οφθαλμού και καταρράκτης. (Για τον καταρράκτη/τη θολρότητα 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 μειωμένη πρόσληψη σωματικού βάρους. 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 περίοδοι διοίστρου, αυξημένο χρονικό διάστημα προ της συνουσίας και μειωμένη συχνότητα κηύσεων. Οι επιδράσεις αυτές σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα προλακτίνης και δεν σχετίζονται άμεσα με τον άνθρωπο λόγω των διαφορών στον ορμονικό έλεγχο της αναπαραγωγής.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας

Μικροκρυσταλλική Κυτταρίνη (PH-102)

Ποβιδόνη K30

Δι-ένυδρο Οξίνο Φωσφορικό Ασβέστιο

Καρβοξύ-μεθυλιωμένο Μετά Νατρίου Άμυλο (Τύπος Α)

Μονοϋδρική Λακτόζη

Στεατικό Μαγνήσιο

Επικάλυψη

Υπρομελλόζη 6cp

Διοξείδιο του Τιτανίου (E171)

Μονοϋδρική Λακτόζη

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350

Τριακετίνη

Τα δισκία των 25mg:

Κίτρινο Οξείδιο του Σιδήρου (E172)

Κόκκινο Οξείδιο του Σιδήρου (E172)

Τα δισκία των 100mg:

Κίτρινο Οξείδιο του Σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια Ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Χάρτινο κουτί που περιέχει τον κατάλληλο αριθμό διάφανων άκαμπτων φιλμ από PVC/Al- φύλλο αλουμινίου, με την μία πλευρά φωτεινή, σκληρή, απλή και την άλλη πλευρά άχρωμη και λακαρισμένη, και ένα φύλλο οδηγιών χρήσης.

Τα μεγέθη συσκευασίας είναι τα ακόλουθα:

Quetiapine/Ariti 25 mg: 6, 20, 30, 50, 60 και 100

Quetiapine/Ariti 100 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 90 και 100

Quetiapine/Ariti 200 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 90 και 100

Quetiapine/Ariti 300 mg: 10, 20, 30, 50, 60, και 100

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ARITI A.E.

Λεωφόρος Τατοΐου 52,

13677, Αχαρνές Αττικής

Τηλ: 2108003650

Fax: 210-6207503

Email: info@ariti.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ