

























Seroquel, χωρίς περαιτέρω μείωση κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας. Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις, η διακοπή της θεραπείας με Seroquel συνοδευόταν από αναστροφή των επιδράσεων στην ολική και την ελεύθερη T<sub>4</sub>, ανεξάρτητα από τη διάρκεια της θεραπείας. Μικρότερες μειώσεις στην ολική T<sub>3</sub> και της αντίστροφης T<sub>3</sub> έχουν παρατηρηθεί μόνο στις υψηλές δόσεις. Τα επίπεδα της TBG δεν μεταβλήθηκαν, και γενικά, δεν παρατηρήθηκε η αντίστοιχη αύξηση στην τιμή της TSH, χωρίς ενδείξεις ότι η quetiapine μπορεί να προκαλέσει κλινικά αξιόλογο υποθυρεοειδισμό.

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

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

Η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών κατατάσσονται σύμφωνα με τα ακόλουθα: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συνήθεις ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), ασυνήθεις ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ) και πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )

#### *Μεταβολικές διαταραχές και διαταραχές θρέψης*

Πολύ συχνές: αυξημένη όρεξη

#### *Εργαστηριακές*

Πολύ συχνές: αυξήσεις στην προλακτίνη<sup>1</sup>, αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση<sup>2</sup>

#### *Διαταραχές νευρικού συστήματος*

Πολύ συχνές: εξωπυραμιδικά συμπτώματα<sup>3</sup>

#### *Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης*

Συχνές: Ευερεθιστότητα<sup>4</sup>

1. Επίπεδα προλακτίνης (ασθενείς <18 ετών): >20 ug/L (>869,56 pmol/L) άντρες, >26 ug/L (>1130,428 pmol/L) γυναίκες οποιαδήποτε στιγμή. Λιγότερο από 1% των ασθενών είχε μία αύξηση των επιπέδων προλακτίνης >100ug/L.
2. Βάσει μεταβολών άνω του κλινικώς σημαντικού ορίου (προσαρμοσμένο από τα κριτήρια των Εθνικών Ιδρυμάτων Υγείας) ή αυξήσεων >20mmHg για συστολική ή >10mmHg για διαστολική αρτηριακή πίεση οποιαδήποτε στιγμή σε δύο μελέτες οξείας φάσης (3-6 εβδομάδων) ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε παιδιά και εφήβους.
3. Βλ. 5.1
4. Σημείωση: Η συχνότητα είναι σε συμφωνία με αυτήν που παρατηρείται σε ενήλικες, αλλά η ευερεθιστότητα μπορεί να συνδέεται με διαφορετικές κλινικές επιπτώσεις σε παιδιά και εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Θανατηφόρα έκβαση αναφέρθηκε σε κλινικές μελέτες μετά από οξεία υπερδοσολογία με 13,6 g quetiapine και μετά την κυκλοφορία σε δόσεις χαμηλές ως 6 g του Seroquel μόνο. Ωστόσο, αναφέρθηκε επίσης επιβίωση μετά από οξεία υπερδοσολογία μέχρι 30 g quetiapine. Με βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, υπήρξαν πολύ σπάνιες αναφορές υπερδοσολογίας μόνο με quetiapine που είχαν σαν συνέπεια θάνατο ή κώμα ή παράταση του διαστήματος QT.

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

Γενικά, τα σημεία και συμπτώματα που αναφέρθηκαν ήταν αυτά που προκύπτουν από υπερβολική αντίδραση στις γνωστές φαρμακολογικές δράσεις της δραστικής ουσίας, π.χ. λήθαργος και καταστολή, ταχυκαρδία και υπόταση.

## ΨΥΧΙΑΤΡΟΣ ΘΟΔΩΡΗΣ ΔΑΣΚΑΛΟΠΟΥΛΟΣ

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την quetiapine. Σε περιπτώσεις σοβαρών σημείων, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εμπλοκής και άλλων συγχωρηγούμενων φαρμάκων και συνιστάται η λήψη μέτρων εντατικής παρακολούθησης, περιλαμβανομένης της επίτευξης και διατήρησης ανοικτών των αεραγωγών, της εξασφάλισης επαρκούς οξυγόνωσης και αερισμού και της παρακολούθησης και υποστήριξης του καρδιαγγειακού συστήματος. Παρόλο που δεν έχει διερευνηθεί η επίδραση από την παρεμπόδιση απορρόφησης του φαρμάκου σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο πραγματοποίησης γαστρικής πλύσης σε σοβαρή δηλητηρίαση και αν είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί εντός μίας ώρας από την κατάποση. Πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση ενεργού άνθρακα.

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

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

#### Μηχανισμός δράσης

Η quetiapine είναι ένας άτυπος αντιψυχωσικός παράγοντας. Η quetiapine και ο δραστικός της μεταβολίτης που ανευρίσκεται στο πλάσμα, nor-quetiapine, αλληλεπιδρούν με ένα ευρύ φάσμα νευροδιαβιβαστικών υποδοχέων. Η quetiapine και η nor-quetiapine εμφανίζουν συγγένεια προς τους υποδοχείς της σεροτονίνης (5HT<sub>2</sub>) στον εγκέφαλο, και τους υποδοχείς D<sub>1</sub> και D<sub>2</sub> της ντοπαμίνης. Αυτός ακριβώς ο συνδυασμός ανταγωνισμού των υποδοχέων, με υψηλότερη εκλεκτικότητα προς τους υποδοχείς της 5HT<sub>2</sub> σε σχέση με τους υποδοχείς D<sub>2</sub>, πιστεύεται ότι συμβάλλει στις κλινικές αντιψυχωσικές ιδιότητες του Seroquel και στην μικρή πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το εξωπυραμιδικό σύστημα σε σύγκριση με τα κλασσικά αντιψυχωσικά. Επίσης, η nor-quetiapine εμφανίζει υψηλή συγγένεια προς τον μεταφορέα της νορεπινεφρίνης (NET). Η quetiapine και η nor-quetiapine εμφανίζουν επίσης υψηλή συγγένεια προς τους ισταμινικούς και τους α1 αδρενεργικούς υποδοχείς, και μικρότερη συγγένεια προς τους α2 αδρενεργικούς υποδοχείς και τους 5HT<sub>1A</sub> υποδοχείς της σεροτονίνης. Η quetiapine δεν εμφανίζει αξιοσημείωτη συγγένεια προς τους μουσκαρινικούς υποδοχείς ή τους υποδοχείς των βενζοδιαζεπινών.

#### Φαρμακοδυναμικές δράσεις

Η quetiapine είναι δραστική σε δοκιμασίες ελέγχου της αντιψυχωσικής δράσης, όπως στην εξαρτημένη αποφυγή. Επίσης αναστέλλει τη δράση των αγωνιστών της ντοπαμίνης, μετρούμενη είτε σε σχέση με τη συμπεριφορά, είτε ηλεκτροφυσιολογικά, και αυξάνει τις συγκεντρώσεις των μεταβολιτών της ντοπαμίνης, που αποτελεί νευροχημικό δείκτη αποκλεισμού των D<sub>2</sub> υποδοχέων.

Σε προκλινικές μελέτες για την πρόβλεψη εμφάνισης ή μη εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, η quetiapine διαφέρει από τα κλασσικά αντιψυχωσικά και εμφανίζει ένα άτυπο φαρμακολογικό προφίλ. Η quetiapine δεν προκαλεί υπερευαισθησία των υποδοχέων D<sub>2</sub> της ντοπαμίνης μετά από χρόνια χορήγηση. Η quetiapine προκαλεί μόνο ελαφρά καταληψία σε δόσεις ικανές να αποκλείσουν τους υποδοχείς D<sub>2</sub> της ντοπαμίνης. Η quetiapine παρουσιάζει εκλεκτικότητα προς το μεταιχμιακό σύστημα, προκαλώντας αποπολωτικό αποκλεισμό των μεσομεταιχμιακών αλλά όχι των μελανοραβδωτών ντοπαμινεργικών νευρώνων, μετά από χρόνια χορήγηση. Η quetiapine επιδεικνύει ελάχιστη προδιάθεση για δυστονία σε πιθήκους της οικογένειας Cebus, που ευαισθητοποιήθηκαν με αλοπεριδόλη ή που δεν είχαν λάβει άλλα φάρμακα, μετά από οξεία και χρόνια χορήγηση. (βλ. λήμμα 4.8)

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

##### Σχιζοφρένεια

## ΨΥΧΙΑΤΡΟΣ ΘΟΔΩΡΗΣ ΔΑΣΚΑΛΟΠΟΥΛΟΣ

Η αποτελεσματικότητα του Seroquel XR 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 Seroquel άμεσης αποδέσμευσης σε Seroquel XR σε κλινικά σταθεροποιημένους εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με σχιζοφρένεια. Η κύρια παράμετρος έκβασης στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ήταν η μεταβολή της συνολικής βαθμολογίας της κλίμακας PANSS από την τιμή αναφοράς στην τελική εκτίμηση. Το Seroquel XR 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 PANSS αυξήθηκε κατά 20% ή περισσότερο από την τυχαιοποίηση σε όποια επίσκεψη. Στους σταθεροποιημένους ασθενείς με Seroquel άμεσης αποδέσμευσης 400 mg μέχρι 800 mg, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε όταν οι ασθενείς άλλαξαν στην αντίστοιχη δόση του Seroquel XR χορηγούμενη μία φορά την ημέρα.

Σε μία μακρόχρονη μελέτη σε σταθεροποιημένους ασθενείς με σχιζοφρένεια που συνέχισαν τη θεραπεία με Seroquel XR για 16 εβδομάδες, το Seroquel XR 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 Seroquel XR 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 Seroquel XR για διάστημα έως 9 μήνες (μέση τιμή 7 μήνες). Ιδιαίτερα, με την μακρόχρονη θεραπεία με Seroquel XR 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, το Seroquel 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 του Seroquel XR έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η δοσολογία του Seroquel XR κυμαινόταν από 400 έως 800 mg/ημέρα και η μέση δοσολογία ήταν περίπου 600 mg/ημέρα. Τα στοιχεία που αφορούν την συγχορήγηση του Seroquel 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 I ή II διαταραχή, το Seroquel XR 300 mg/ημέρα έδειξε ανώτερη αποτελεσματικότητα από το εικονικό φάρμακο στη μείωση της συνολικής βαθμολογίας MADRS (κλίμακα αξιολόγησης της κατάθλιψης των Montgomery-Asberg).

Σε τέσσερις επιπλέον κλινικές μελέτες με quetiapine, με διάρκεια 8 εβδομάδες σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρά καταθλιπτικά επεισόδια σε διπολική I ή II διαταραχή, το Seroquel IR 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 Seroquel IR και σε αυτούς που πήραν δόση 600 mg.

Σε δύο από αυτές τις μελέτες, στη φάση συντήρησης, αποδείχθηκε ότι μακρόχρονη θεραπεία σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο Seroquel IR 300 ή 600 mg ήταν αποτελεσματική

## ΨΥΧΙΑΤΡΟΣ ΘΟΔΩΡΗΣ ΔΑΣΚΑΛΟΠΟΥΛΟΣ

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 συγχωρήγησης με λίθιο ή valproate.

Σε μία μακροχρόνια μελέτη (μέχρι 2 χρόνια θεραπεία) όπου αξιολογήθηκε η πρόληψη υποτροπών σε ασθενείς με μανιακά, καταθλιπτικά ή μικτά επεισόδια η quetiapine ήταν καλύτερη από το εικονικό φάρμακο ως προς την αύξηση του χρόνου μέχρι την υποτροπή οποιοδήποτε 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 υποδεικνύουν 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 Seroquel XR 150 mg και 300 mg/ημέρα, χορηγούμενο ως επιπρόσθετη θεραπεία στη συνεχιζόμενη αντικαταθλιπτική θεραπεία (αμιτριπυλίνη, βουπροπιόνη, σιταλοπράμη, ντουλοξετίνη, εσιταλοπράμη, φλουοξετίνη, παροξετίνη, σεραλίνη 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 ενήλικες ασθενείς ως μονοθεραπεία (βλ. παρακάτω).

Οι ακόλουθες μελέτες πραγματοποιήθηκαν με Seroquel XR ως μονοθεραπεία, ωστόσο το Seroquel XR 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 Seroquel XR 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 Seroquel XR για τουλάχιστον 12 εβδομάδες τυχαιοποιήθηκαν είτε σε Seroquel XR μία φορά ημερησίως είτε σε εικονικό φάρμακο για μέχρι και 52 εβδομάδες. Η μέση δόση του Seroquel XR κατά τη διάρκεια της φάσης τυχαιοποίησης ήταν 177 mg/ημέρα. Η συχνότητα εμφάνισης υποτροπής ήταν 14,2% για τους ασθενείς υπό θεραπεία με Seroquel XR 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 Seroquel XR 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

## ΨΥΧΙΑΤΡΟΣ ΘΟΔΩΡΗΣ ΔΑΣΚΑΛΟΠΟΥΛΟΣ

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 Seroquel XR έλαβαν 50 mg/ημέρα την 1η-3η ημέρα, η δόση μπορούσε να αυξηθεί στα 100 mg/ημέρα την 4η ημέρα, 150 mg/ημέρα την 8 ημέρα και μέχρι τα 300 mg/ημέρα ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και την ανοχή. Η μέση δόση του Seroquel XR ήταν 160 mg/ημέρα. Εκτός από την συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων (βλ. λήμμα 4.8 και 'Κλινική Ασφάλεια' παρακάτω) η ανοχή στο Seroquel XR 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 Seroquel XR 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 Seroquel XR 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 ακαθυσία, εξωπυραμιδική διαταραχή, τρόμος, δυσκινησία, δυστονία, ανησυχία, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα και μυϊκή δυσκαμψία) ήταν γενικά χαμηλή και 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 πρόσληψη βάρους για τους ασθενείς υπό θεραπεία με quetiapine κυμάνθηκε από 0,8 kg για την ημερήσια δόση των 50 mg έως 1,4 kg για την ημερήσια δόση των 600 mg (με χαμηλότερη πρόσληψη για την ημερήσια δόση των 800 mg), σε σύγκριση με τα 0,2 kg για τους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό επί τοις εκατό των ασθενών υπό θεραπεία με quetiapine που προσέλαβαν  $\geq 7\%$  του σωματικού βάρους κυμάνθηκε από 5,3% για την ημερήσια δόση των 50 mg έως 15,5% για την ημερήσια δόση των 400 mg (με χαμηλότερη πρόσληψη για τις ημερήσιες δόσεις των 600 και 800 mg), σε σύγκριση με το 3,7% για τους ασθενείς υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

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

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς με ψύχωση-σχετιζόμενη με άνοια, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών από τα εγκεφαλικά αγγεία



## ΨΥΧΙΑΤΡΟΣ ΘΟΔΩΡΗΣ ΔΑΣΚΑΛΟΠΟΥΛΟΣ

ανά 100 ασθενείς-έτη, δεν ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που χορηγήθηκε quetiapine σε σχέση με αυτούς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο.

Σε κλινικές μελέτες μονοθεραπείας ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς με αριθμό ουδετερόφιλων κατά την έναρξη  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , η συχνότητα εμφάνισης τουλάχιστον ενός περιστατικού με αριθμό ουδετερόφιλων  $< 1,5 \times 10^9/L$  ήταν 1,72% σε ασθενείς που χορηγήθηκε quetiapine, σε σύγκριση με 0,73% στους ασθενείς που χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. Σε όλες τις κλινικές μελέτες (ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, ανοικτές, συγκριτικές με δραστική ουσία, ασθενείς με αριθμό ουδετερόφιλων κατά την έναρξη  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ), η συχνότητα εμφάνισης τουλάχιστον ενός περιστατικού με αριθμό ουδετερόφιλων  $< 0,5 \times 10^9/L$  ήταν 0,21% σε ασθενείς που χορηγήθηκε quetiapine και 0% σε ασθενείς που χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο και η συχνότητα εμφάνισης αριθμού ουδετερόφιλων  $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$  ήταν 0,75% σε ασθενείς που χορηγήθηκε quetiapine και 0,11% σε ασθενείς που χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο.

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

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Seroquel 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 Seroquel. Η θεραπεία με Seroquel 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 Seroquel 400 mg/ημέρα και -6,56 για Seroquel 600 mg/ημέρα. Τα ποσοστά ανταπόκρισης (βελτίωση YMRS  $\geq 50\%$ ) ήταν 64% για Seroquel 400 mg/ημέρα, 58% για 600 mg/ημέρα και 37% για το εικονικό φάρμακο.

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

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

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

### **Εξωπυραμιδικά συμπτώματα**

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

## ΨΥΧΙΑΤΡΟΣ ΘΟΔΩΡΗΣ ΔΑΣΚΑΛΟΠΟΥΛΟΣ

βραχυχρόνια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη μονοθεραπείας με Seroquel σε παιδιά και έφηβους ασθενείς (ηλικίας 10-17 ετών) με διπολική μανία, η συνολική εμφάνιση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων ήταν 3,6% για την quetiapine και 1,1% για το εικονικό φάρμακο. Σε μακροχρόνια ανοιχτή μελέτη με Seroquel για σχιζοφρένεια και διπολική μανία, η συνολική εμφάνιση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων που οφείλονται στη θεραπεία ήταν 10%.

### Πρόσληψη βάρους

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

### Αυτοκτονία/Αυτοκτονικός ιδεασμός ή Κλινική επιδείνωση

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

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Η quetiapine απορροφάται καλά μετά από χορήγηση από το στόμα. Το Seroquel XR επιτυγχάνει μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της quetiapine και της nor-quetiapine περίπου 6 ώρες μετά την χορήγηση (T<sub>max</sub>). 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 και ανάλογη με τη δόση σε δόσεις μέχρι 800 mg χορηγούμενες μία φορά την ημέρα. Όταν συγκρίνεται το Seroquel XR χορηγούμενο μία φορά την ημέρα με την ίδια συνολική ημερήσια δόση της quetiapine fumarate άμεσης αποδέσμευσης (Seroquel άμεσης αποδέσμευσης) χορηγούμενης δύο φορές την ημέρα, το εμβαδόν της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) είναι αντίστοιχο, αλλά η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C<sub>max</sub>) είναι 13% χαμηλότερη σε σταθερή κατάσταση. Όταν συγκρίνεται το Seroquel XR με το Seroquel 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 (C<sub>max</sub>) και στο εμβαδόν της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) του Seroquel XR, 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 (C<sub>max</sub>) και στο εμβαδόν της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) της quetiapine. Συνιστάται το Seroquel XR να λαμβάνεται μία φορά την ημέρα χωρίς τροφή.

### Κατανομή

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

### Μεταβολισμός

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

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

### Αποβολή

Οι χρόνοι ημιπερίοδου 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%.

### Ειδικό πληθυσμοί

#### Φύλο

Η κινητική της quetiapine δεν διαφέρει μεταξύ αντρών και γυναικών.

#### Ηλικιωμένοι

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

#### Νεφρική ανεπάρκεια

Η μέση τιμή κάθαρσης της quetiapine στο πλάσμα μειώθηκε κατά περίπου 25% σε άτομα με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30ml/min/1,73m<sup>2</sup>), αλλά οι κατ' άτομον τιμές κάθαρσης βρίσκονται μέσα στο εύρος τιμών των φυσιολογικών.

#### Ηπατική ανεπάρκεια

Η 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 (βλέπε λήμμα 4.2).

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

Πραγματοποιήθηκε δειγματοληψία για φαρμακοκινητικά δεδομένα σε 9 παιδιά ηλικίας 10-12 ετών και σε 12 εφήβους, που βρίσκονταν υπό θεραπεία σταθεροποίησης με 400 mg quetiapine (Seroquel) 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 C<sub>max</sub> στα παιδιά ήταν στο υψηλότερο όριο της κλίμακας που παρατηρείται στους ενήλικες. Τα AUC και C<sub>max</sub> 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 Seroquel XR σε παιδιά και εφήβους.

### 5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

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

Σε αρουραίους παρατηρήθηκε εναπόθεση χρωστικής στο θυρεοειδή αδένα, σε κυνοπιθήκους παρατηρήθηκε υπερτροφία των θυλακιωδών κυττάρων του θυρεοειδούς, πτώση των επιπέδων της T<sub>3</sub> στο πλάσμα, μειωμένη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης και μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων και των λευκοκυττάρων στο αίμα, και σε σκύλους θόλωση του φακού του οφθαλμού και καταρράκτης.

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

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Πυρήνας

Cellulose Microcrystalline

Sodium citrate

Lactose monohydrate

Magnesium stearate

Hypromellose

#### Επικάλυψη

Hypromellose

Macrogol

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide, yellow (E172) (δισκία 50, 200 και 300 mg)

Iron oxide, red (E172) (δισκία 50 mg)

### 6.2 Ασυμβατότητες

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

Polychlorotrifluoroethylene και polyvinylchloride με blister αλουμινίου.

Περιεκτικότητα δισκίου	Περιεχόμενο συσκευασίας	Blister
Δισκία 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg και 400 mg	10 δισκία	1 blister των 10 δισκίων
	30 δισκία	3 blisters των 10 δισκίων
	50 δισκία	10 blisters των 5 δισκίων
	50 δισκία	5 blisters των 10 δισκίων
	60 δισκία	6 blisters των 10 δισκίων
	100 δισκία	10 blisters των 10 δισκίων
	100 δισκία	100 blisters του 1 δισκίου

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**AstraZeneca A. E.,**  
Θεοτοκοπούλου 4 & Αστροναυτών,  
151 25 Μαρούσι

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Seroquel 50: 41049/20.06.2008  
Seroquel 150: 45478/27.06.2009  
Seroquel 200: 41051/20.06.2008  
Seroquel 300: 41053/20.06.2008  
Seroquel 400: 41054/20.06.2008

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

20.06.2008

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

13.04.2011