

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

SEROQUEL XR 50 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
SEROQUEL XR 150 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
SEROQUEL XR 200 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
SEROQUEL XR 300 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης
SEROQUEL XR 400 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το Seroquel XR 50 mg περιέχει 50 mg quetiapine (ως quetiapine fumarate).
Έκδοχα: 119 mg λακτόζη (άνυδρη) ανά δισκίο

Το Seroquel XR 150 mg περιέχει 150 mg quetiapine (ως quetiapine fumarate).
Έκδοχα: 71 mg λακτόζη (άνυδρη) ανά δισκίο

Το Seroquel XR 200 mg περιέχει 200 mg quetiapine (ως quetiapine fumarate).
Έκδοχα: 50 mg λακτόζη (άνυδρη) ανά δισκίο

Το Seroquel XR 300 mg περιέχει 300 mg quetiapine (ως quetiapine fumarate).
Έκδοχα: 47 mg λακτόζη (άνυδρη) ανά δισκίο

Το Seroquel XR 400 mg περιέχει 400 mg quetiapine (ως quetiapine fumarate).
Έκδοχα: 15 mg λακτόζη (άνυδρη) ανά δισκίο

Για πλήρη λίστα των εκδόχων βλέπε λήμμα 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

Τα δισκία Seroquel XR 50 mg είναι χρώματος ροδακινί και φέρουν στην μία πλευρά τα στοιχεία "XR 50".

Τα δισκία Seroquel XR 150 mg είναι χρώματος λευκού και φέρουν στην μία πλευρά τα στοιχεία "XR 150".

Τα δισκία Seroquel XR 200 mg είναι χρώματος κίτρινου και φέρουν στην μία πλευρά τα στοιχεία "XR 200".

Τα δισκία Seroquel XR 300 mg είναι χρώματος υποκίτρινου και φέρουν στην μία πλευρά τα στοιχεία "XR 300".

Τα δισκία Seroquel XR 400 mg είναι χρώματος λευκού και φέρουν στην μία πλευρά τα στοιχεία "XR 400".

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Seroquel XR ενδείκνυται στην:

- θεραπεία της Σχιζοφρένειας, συμπεριλαμβανομένης
 - ο της πρόληψης των υποτροπών σε σταθεροποιημένους ασθενείς με σχιζοφρένια στους οποίους χορηγείται ως συντήρηση το Seroquel XR
- θεραπεία της διπολικής διαταραχής:

ΨΥΧΙΑΤΡΟΣ ΘΟΔΩΡΗΣ ΔΑΣΚΑΛΟΠΟΥΛΟΣ

- ο Για τη θεραπεία των μετρίων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων στα πλαίσια της διπολικής διαταραχής
 - ο Για την θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων στα πλαίσια της διπολικής διαταραχής
 - ο Για την πρόληψη υποτροπής σε ασθενείς με διπολική διαταραχή, σε ασθενείς των οποίων το μανιακό ή το καταθλιπτικό επεισόδιο έχει ανταποκριθεί στη θεραπεία με quetiapine.
- επιπρόσθετη θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων σε ασθενείς με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή που είχαν κατώτερη του βέλτιστου ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με αντικαταθλιπτικά (βλ. λήμμα 5.1). Πριν την έναρξη της θεραπείας, οι κλινικοί ιατροί πρέπει να εξετάζουν το προφίλ ασφάλειας του Seroquel XR (βλ. λήμμα 4.4).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

Ενήλικες:

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

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

Για την θεραπεία των καταθλιπτικών επεισοδίων στη διπολική διαταραχή

Το Seroquel XR πρέπει να χορηγείται πριν την βραδινή κατάκλιση. Η συνολική ημερήσια δόση για τις πρώτες τέσσερις ημέρες της θεραπείας είναι 50 mg (1η ημέρα), 100 mg (2η ημέρα), 200 mg (3η ημέρα), και 300 mg (4η ημέρα). Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 300 mg. Σε κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκε επιπρόσθετο όφελος στην ομάδα που λάμβανε 600 mg σε σύγκριση με την ομάδα που λάμβανε 300 mg (βλέπε λήμμα 5.1). Μεμονωμένοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από την δόση των 600 mg. Δόσεις μεγαλύτερες από 300 mg πρέπει να αρχίζουν να χορηγούνται από γιατρούς που έχουν εμπειρία στη θεραπεία της διπολικής διαταραχής. Σε μεμονωμένους ασθενείς, σε σχέση με την ανοχή, οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι μπορεί να εξεταστεί μείωση της δόσης σε ένα ελάχιστο 200 mg.

Για την πρόληψη υποτροπής στη διπολική διαταραχή

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

Για επιπρόσθετη θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων σε Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή:

Το Seroquel XR πρέπει να χορηγείται πριν την νυχτερινή κατάκλιση. Η ημερήσια δόση κατά την έναρξη της θεραπείας είναι 50 mg την 1η και 2η ημέρα, και 150 mg την 3η και 4η ημέρα.

ΨΥΧΙΑΤΡΟΣ ΘΟΔΩΡΗΣ ΔΑΣΚΑΛΟΠΟΥΛΟΣ

Αντικαταθλιπτική δράση παρατηρήθηκε με 150 και 300 mg/ημέρα σε βραχυχρόνιες μελέτες ως επιπρόσθετη θεραπεία (με αμιτριπυλίνη, βουπροπιόνη, σιταλοπράμη, ντουλοξετίνη, εσιταλοπράμη, φλουοξετίνη, παροξετίνη, σερτραλίνη και βενλαφαξίνη – βλ. λήμμα 5.1) και με 50 mg/ημέρα σε βραχυχρόνιες μελέτες μονοθεραπείας. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για ανεπιθύμητες ενέργειες σε υψηλότερες δόσεις. Ως εκ τούτου, οι κλινικοί ιατροί πρέπει να διασφαλίζουν ότι χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για τη θεραπεία, ξεκινώντας με 50 mg/ημέρα. Η ανάγκη αύξησης της δόσης από τα 150 στα 300 mg/ημέρα πρέπει να βασίζεται στην αξιολόγηση του κάθε ασθενούς ξεχωριστά.

Αλλαγή από το Seroquel δισκία άμεσης αποδέσμευσης

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

Ηλικιωμένοι:

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

Σε ηλικιωμένους ασθενείς με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια σε μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, η δόση πρέπει να ξεκινάει με 50 mg/ημέρα την 1η-3η ημέρα, να αυξάνεται στα 100 mg/ημέρα την 4η ημέρα και στα 150 mg/ημέρα την 8η ημέρα. Πρέπει να χρησιμοποιηθεί η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση, ξεκινώντας από 50 mg/ημέρα. Με βάση την αξιολόγηση του κάθε ασθενούς ξεχωριστά, αν απαιτείται αύξηση της δόσης στα 300 mg/ημέρα αυτό δεν πρέπει να γίνεται πριν την 22η ημέρα της θεραπείας.

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

Παιδιά και έφηβοι:

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

Νεφρική ανεπάρκεια:

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

Ηπατική ανεπάρκεια:

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

4.3 Αντενδείξεις

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

ΨΥΧΙΑΤΡΟΣ ΘΟΔΩΡΗΣ ΔΑΣΚΑΛΟΠΟΥΛΟΣ

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

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καθώς το Seroquel XR ενδείκνυται για την θεραπεία της σχιζοφρένειας, της διπολικής διαταραχής και της επιπρόσθετης θεραπείας των μείζονων καταθλιπτικών επεισοδίων σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, το προφίλ ασφάλειας πρέπει να εξετάζεται σε σχέση με τη διάγνωση του κάθε ασθενούς και τη δόση που χορηγείται.

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

Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 10 έως 17 ετών)

Το Seroquel XR δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών, λόγω έλλειψης δεδομένων που να υποστηρίζουν τη χρήση σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Κλινικές μελέτες με Seroquel έχουν δείξει ότι επιπλέον του γνωστού προφίλ ασφάλειας που έχει προσδιοριστεί σε ενήλικες (βλ. λήμμα 4.8), συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε παιδιά και εφήβους σε σύγκριση με τους ενήλικες (αυξημένη όρεξη, αυξήσεις στην προλακτίνη του ορού και εξωπυραμιδικά συμπτώματα) και μία διαπιστώθηκε ότι δεν έχει παρατηρηθεί σε μελέτες ενηλίκων (αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση). Επίσης, έχουν παρατηρηθεί μεταβολές στις εξετάσεις της λειτουργίας του θυρεοειδούς σε παιδιά και εφήβους.

Επιπλέον, οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην ασφάλεια της θεραπείας με Seroquel στη ανάπτυξη και ωρίμανση δεν έχουν μελετηθεί πέραν των 26 εβδομάδων. Οι μακροχρόνιες επιπτώσεις στην γνωσιακή και συμπεριφορική ανάπτυξη δεν είναι γνωστές.

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

Αυτοκτονία/αυτοκτονικός ιδεασμός ή κλινική επιδείνωση

Η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για αυτοκτονικό ιδεασμό, αυτοτραυματισμό και αυτοκτονία (περιστατικά που σχετίζονται με αυτοκτονία). Ο κίνδυνος αυτός εμμένει μέχρι να υπάρξει σημαντική βελτίωση. Καθώς η βελτίωση μπορεί να μην παρουσιαστεί τις πρώτες λίγες ή περισσότερες εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά μέχρι να υπάρξει τέτοια βελτίωση. Σύμφωνα με τη κλινική εμπειρία, ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί στα πρώτα στάδια της βελτίωσης.

Επιπλέον, οι γιατροί πρέπει να εξετάσουν τον πιθανό κίνδυνο επεισοδίων που σχετίζονται με αυτοκτονία μετά από απότομη διακοπή της θεραπείας με quetiapine, λόγω των γνωστών παραγόντων κινδύνου της υπό θεραπείας ασθένειας.

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

Ασθενείς με ιστορικό επεισοδίων σχετιζόμενων με αυτοκτονία, ή εκείνοι που παρουσιάζουν σημαντικό βαθμό αυτοκτονικό ιδεασμό πριν την έναρξη της θεραπείας, είναι γνωστό ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή αποπειρών αυτοκτονίας και γι

ΨΥΧΙΑΤΡΟΣ ΘΟΔΩΡΗΣ ΔΑΣΚΑΛΟΠΟΥΛΟΣ

αυτό πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Μία μετα-ανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών με αντικαταθλιπτικά φάρμακα σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με αντικαταθλιπτικά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 25 ετών.

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

Σε μικρότερης διάρκειας ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες ασθενών με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια σε διπολική διαταραχή παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος συμβαμάτων σχετιζόμενων με αυτοκτονία σε νεαρούς ενήλικες ασθενείς (ηλικίας μικρότερης από 25 ετών) που ήταν υπό θεραπεία με quetiapine σε σύγκριση με εκείνους υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο (3,0% έναντι 0%, αντίστοιχα). Σε κλινικές μελέτες ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή η συχνότητα εμφάνισης συμβαμάτων σχετιζόμενων με αυτοκτονία που παρατηρήθηκε σε νεαρούς ενήλικες ασθενείς (ηλικίας μικρότερης από 25 ετών) ήταν 2,1% (3/144) για το quetiapine και 1,3% (1/75) για το εικονικό φάρμακο.

Εξωπυραμιδικά συμπτώματα

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

Η χρήση quetiapine συσχετίστηκε με την ανάπτυξη ακαθυσίας, που χαρακτηρίζεται από υποκειμενικά δυσάρεστη ή δυσφορική ανησυχία και ανάγκη για συχνή κίνηση και συνοδεύεται από ανικανότητα να κάθεται ή να στέκεται ακίνητος. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί μέσα στις πρώτες εβδομάδες θεραπείας. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν αυτά τα συμπτώματα, η αύξηση της δόσης μπορεί να είναι επιβλαβής.

Όψιμη δυσκινησία:

Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας, θα πρέπει να εξετασθεί η μείωση της δόσης ή η διακοπή του Seroquel XR. Τα συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας μπορεί να χειροτερέψουν ή να εμφανισθούν μετά την διακοπή της θεραπείας (βλ. λήμμα 4.8).

Υπνηλία και ζάλη:

Η θεραπεία με quetiapine συσχετίστηκε με υπνηλία και σχετικά συμπτώματα, όπως καταστολή (βλ. λήμμα 4.8). Σε κλινικές μελέτες για τη θεραπεία των ασθενών με διπολική κατάθλιψη, και μείζονα καταθλιπτική διαταραχή η έναρξη ήταν συνήθως μέσα στις 3 πρώτες ημέρες θεραπείας και ήταν κυρίως ήπιας έως μέτριας έντασης. Ασθενείς με διπολική κατάθλιψη και ασθενείς με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια σε μείζονα καταθλιπτική διαταραχή που βιώνουν έντονη υπνηλία μπορεί να χρειάζονται πιο συχνή επικοινωνία για τουλάχιστον 2 εβδομάδες από την έναρξη της υπνηλίας ή μέχρι να βελτιωθούν τα συμπτώματα και μπορεί να εξεταστεί διακοπή της θεραπείας.

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

Καρδιαγγειακό:

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

Σπασμοί:

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες δεν υπήρξε καμία διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης σπασμών σε ασθενείς που έλαβαν quetiapine ή εικονικό φάρμακο. Όπως και με άλλα αντιψυχωσικά, συνιστάται προσοχή κατά την θεραπεία ασθενών με ιστορικό σπασμών (βλ. λήμμα 4.8).

Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο:

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

Σοβαρή ουδετεροπενία

Σε κλινικές μελέτες με quetiapine έχει αναφερθεί σοβαρή ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων $<0,5 \times 10^9/L$), με συχνότητα εμφάνισης ασυνήθη. Οι περισσότερες περιπτώσεις σοβαρής ουδετεροπενίας εμφανίσθηκαν μέσα σε λίγους μήνες από την έναρξη της θεραπείας με Seroquel. Δεν υπάρχει εμφανής συσχέτιση με τη δόση. Με βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, η λευκοπενία και/ή η ουδετεροπενία υποχωρούν μετά τη διακοπή της θεραπείας με quetiapine. Πιθανοί παράγοντες κινδύνου για ουδετεροπενία αποτελούν προϋπάρχων χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων (WBC) και ιστορικό φαρμακοεπαγώμενης ουδετεροπενίας. Η quetiapine θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με αριθμό ουδετερόφιλων $<1,0 \times 10^9/L$. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και να ελέγχεται ο αριθμός ουδετερόφιλων (μέχρι να υπερβούν τον αριθμό $<1,5 \times 10^9/L$). (Βλέπε λήμμα 5.1).

Αλληλεπιδράσεις:

Βλέπε επίσης λήμμα 4.5.

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

Σωματικό βάρος:

Πρόσληψη σωματικού βάρους έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με quetiapine και πρέπει να παρακολουθούνται και να ελέγχονται όπως ενδείκνυται κλινικά σύμφωνα με τις αντιψυχωσικές κατευθυντήριες οδηγίες που ακολουθούνται (βλ. λήμματα 4.8 και 5.1).

Υπεργλυκαιμία

Έχει σπάνια αναφερθεί υπεργλυκαιμία και/ή ανάπτυξη ή επιδείνωση του διαβήτη που περιστασιακά συνδέεται με κετοξέωση ή κώμα, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανατηφόρων περιπτώσεων (βλ. λήμμα 4.8). Σε ορισμένες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί

ΨΥΧΙΑΤΡΟΣ ΘΟΔΩΡΗΣ ΔΑΣΚΑΛΟΠΟΥΛΟΣ

προηγούμενη αύξηση του σωματικού βάρους που μπορεί να είναι προδιαθεσικός παράγοντας. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με τις αντιψυχωσικές κατευθυντήριες οδηγίες που ακολουθούνται. Ασθενείς υπό θεραπεία με οποιοδήποτε αντιψυχωσικό παράγοντα συμπεριλαμβανομένης της quetiapine, πρέπει να παρατηρούνται για σημεία και συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (όπως πολυδιψία, πολυουρία, πολυφαγία και αδυναμία) και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή με παράγοντες κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για επιδείνωση του ελέγχου γλυκόζης. Το σωματικό βάρος πρέπει να παρακολουθείται τακτικά.

Λιπίδια

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

Μεταβολικός κίνδυνος

Με δεδομένες τις μεταβολές στο βάρος, τη γλυκόζη αίματος (βλέπε υπεργλυκαιμία) και τα λιπίδια που έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες, μπορεί να υπάρξει επιδείνωση στο μεταβολικό προφίλ κινδύνου σε μεμονωμένους ασθενείς, η οποία πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως ενδείκνυται κλινικά (βλέπε επίσης λήμμα 4.8).

Παράταση του QT διαστήματος

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

Διακοπή

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς με ψύχωση-σχετιζόμενη με άνοια

Το Seroquel XR δεν είναι εγκεκριμένο για την θεραπεία των ασθενών με ψύχωση-σχετιζόμενη με άνοια.

Παρατηρήθηκε περίπου τριπλάσια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τα εγκεφαλικά αγγεία σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με άνοια με ορισμένα άτυπα αντιψυχωσικά. Ο μηχανισμός αυτής της αύξησης του κινδύνου δεν είναι γνωστός. Δεν μπορεί να αποκλειστεί αύξηση του κινδύνου για άλλα αντιψυχωσικά ή άλλες ομάδες ασθενών. Το Seroquel XR πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς, με παράγοντες υψηλού κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Σε μια μετα-ανάλυση άτυπων αντιψυχωσικών, αναφέρθηκε ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς με ψύχωση-σχετιζόμενη με άνοια έχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο 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. Τα στοιχεία αυτά δεν τεκμηριώνουν αιτιολογική σχέση μεταξύ της θεραπείας με quetiapine και θανάτου σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια.

Δυσφαγία

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

Φλεβική θρομβοεμβολή

Περιπτώσεις φλεβικής θρομβοεμβολής έχουν αναφερθεί με αντιψυχωσικά φάρμακα. Καθώς οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιψυχωσικά, συχνά εμφανίζουν επίκτητους παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή, όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής θα πρέπει να αναγνωρίζονται πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Seroquel XR και να λαμβάνονται προστατευτικά μέτρα.

Πρόσθετες πληροφορίες

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

Λακτόζη

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

Το ένζυμο (CYP) 3A4 του κυτοχρώματος P450 είναι πρωτίστως υπεύθυνο για τον μεταβολισμό της quetiapine μέσω του κυτοχρώματος P450. Σε μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση quetiapine (σε δοσολογία των 25 mg) με κετοконаζόλη, που είναι αναστολέας του CYP3A4, προκάλεσε αύξηση 5 έως 8 φορές του εμβαδού της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC) για την quetiapine. Βάσει αυτών η λήψη quetiapine μαζί με αναστολείς του CYP3A4 αντενδείκνυται. Επίσης δεν συνιστάται η κατανάλωση χυμού γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με quetiapine.

Σε μία μελέτη πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς, για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής της quetiapine χορηγούμενης πριν και κατά την διάρκεια θεραπείας με καρβαμαζεπίνη (έναν γνωστό επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων), παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της κάθαρσης της quetiapine κατά την συγχορήγησης της με καρβαμαζεπίνη. Συνέπεια της αύξησης αυτής της κάθαρσης αποτέλεσε η μείωση της συστηματικής συγκέντρωσης της quetiapine κατά μέσο όρο σε ποσοστό 13% [όπως υπολογίζεται από το εμβαδόν της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC)], σε σχέση με τη συγκέντρωση της quetiapine όταν χορηγείται μόνη της, ενώ σε κάποιους ασθενείς παρατηρήθηκε ακόμη μεγαλύτερο ποσοστό μείωσης. Λόγω αυτής της αλληλεπίδρασης, μπορεί να υπάρξουν μικρότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και να επηρεαστεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Seroquel XR. Η συγχορήγηση quetiapine και φαινοτοΐνης (άλλος επαγωγέας των μικροσωμιακών ενζύμων), προκάλεσε μεγάλη αύξηση στην κάθαρση της quetiapine, σε ποσοστό περίπου 450%. Σε ασθενείς, που λαμβάνουν έναν επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων, η έναρξη της θεραπείας με Seroquel XR πρέπει να γίνεται μόνο όταν ο γιατρός εκτιμήσει ότι το όφελος από τη θεραπεία με Seroquel XR υπερিশχύει του κινδύνου από τη διακοπή του επαγωγέα των ηπατικών ενζύμων. Είναι σημαντικό, οποιαδήποτε αλλαγή της αγωγής με τον επαγωγέα, να γίνεται σταδιακά και αν απαιτείται, να αντικαθίσταται από έναν μη-επαγωγέα (π.χ. βαλπροϊκό νάτριο) (βλ. λήμμα 4.4).

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

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

Η φαρμακοκινητική της quetiapine δεν μεταβλήθηκε μετά από συγχορήγηση σιμετιδίνης.

Η φαρμακοκινητική του λιθίου δεν μεταβλήθηκε όταν συγχορηγήθηκε με quetiapine.

Η φαρμακοκινητική του βαλπροϊκού νατρίου και της quetiapine δεν μεταβλήθηκε σε κλινικά σημαντικά βαθμό όταν αυτά συγχορηγήθηκαν.

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης με τα συνήθως χρησιμοποιούμενα καρδιαγγειακά φάρμακα.

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

4.6 Κύηση και γαλουχία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της quetiapine κατά τη διάρκεια της κύησης στον άνθρωπο δεν έχουν ακόμη επιβεβαιωθεί. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν ενδείξεις βλάβης σε μελέτες σε ζώα, αν και δεν έχουν εξετασθεί οι πιθανές επιδράσεις στους οφθαλμούς των εμβρύων. Συνεπώς, το Seroquel XR θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, μόνο εάν τα οφέλη δικαιολογούν τους πιθανούς κινδύνους. Σε κυήσεις όπου χορηγήθηκε Seroquel παρατηρήθηκαν συμπτώματα στερητικού συνδρόμου στα νεογνά.

Ο βαθμός απέκκρισης της quetiapine στο ανθρώπινο γάλα είναι άγνωστος. Επομένως, θα πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες που θηλάζουν να αποφεύγουν το θηλασμό όταν λαμβάνουν Seroquel XR.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με quetiapine είναι υπνηλία, ζάλη, ξηροστομία, ελαφρά αδυναμία, δυσκοιλιότητα, ταχυκαρδία, ορθοστατική υπόταση και δυσπεψία.

Όπως και με άλλα αντιψυχωσικά, αύξηση βάρους, συγκοπή, κακήθες νευροληπτικό σύνδρομο, λευκοπενία, ουδετεροπενία και περιφερικό οίδημα έχουν συσχετισθεί με την quetiapine.

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

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 ($< 1/10.000$)

Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος

Συνήθεις: Λευκοπενία¹

Ασυνήθεις: Ηωσινοφιλία, θρομβοκυτταροπενία

Άγνωστες: Ουδετεροπενία¹

Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος

Ασυνήθειες: Υπερευαισθησία

Πολύ σπάνιες: Αναφυλακτική αντίδραση⁶

Ενδοκρινολογικές διαταραχές

Συνήθειες: Υπερπρολακτιναιμία¹⁶

Μεταβολικές διαταραχές και διαταραχές θρέψης

Συνήθειες: Αυξημένη όρεξη

Πολύ σπάνιες: Σακχαρώδης διαβήτης^{1,5,6}

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συνήθειες: Μη φυσιολογικά όνειρα και εφιάλτες, Αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά²⁰

Διαταραχές νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: Ζάλη^{4,17}, υπνηλία^{2,17}, κεφαλαλγία

Συνήθειες: Συγκοπή^{4,17}, εξωπυραμидικά συμπτώματα^{1,21}, δυσαρθρία

Ασυνήθειες: Σπασμοί¹, σύνδρομο ανήσυχων ποδών, όψιμη δυσκινησία^{1,6}

Καρδιακές διαταραχές

Συνήθειες: Ταχυκαρδία⁴

Οφθαλμικές διαταραχές

Συνήθειες: Θάμβος οράσεως

Αγγειακές διαταραχές

Συνήθειες: Ορθοστατική υπόταση^{4,17}

Σπάνιες: Φλεβική θρομβοεμβολή¹

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του μεσοθωρακίου και της θωρακικής χώρας

Συνήθειες: Ρινίτιδα

Γαστρεντερικές διαταραχές

Πολύ συχνές: Ξηροστομία

Συνήθειες: Δυσκοιλιότητα, δυσπεψία

Ασυνήθειες: Δυσφαγία⁸

Διαταραχές ήπατος-χοληφόρων

Σπάνιες: Ίκτερος⁶

Πολύ σπάνιες: Ηπατίτιδα⁶

Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού

Πολύ σπάνιες: Αγγειοοίδημα⁶, σύνδρομο Stevens-Johnson⁶

Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος και μαστών

Σπάνιες: Πριαπισμός, γαλακτόρροια

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης

Πολύ συχνές: Συμπτώματα στέρησης (διακοπής)^{1,10}

Συνήθειες: Ελαφρά αδυναμία, περιφερικό οίδημα, ευερεθιστότητα

Σπάνιες: Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο¹

Εργαστηριακές

Πολύ συχνές: Αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων του ορού¹¹

Αύξηση της ολικής χοληστερόλης (κυρίως της LDL χοληστερόλης)¹²

Μείωση της HDL χοληστερόλης¹⁸ Αύξηση του βάρους⁹

ΨΥΧΙΑΤΡΟΣ ΘΟΔΩΡΗΣ ΔΑΣΚΑΛΟΠΟΥΛΟΣ

Συνήθεις: Αύξηση των τρανσαμινασών του ορού (ALT, AST)³, μείωση του αριθμού των ουδετερόφιλων, αύξηση της γλυκόζης στο αίμα σε υπεργλυκαιμικά επίπεδα⁷

Ασυνήθεις: Αύξηση των επιπέδων της γ-GT³, Μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων¹⁴
Παράταση του διαστήματος QT^{1, 13, 19}

Σπάνιες: Αύξηση της φωσφοκινάσης της κρεατινίνης¹⁵ στο αίμα,

¹ Βλέπε λήμμα 4.4.

² Μπορεί να εμφανισθεί υπνηλία, συνήθως κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες της θεραπείας, που γενικά υποχωρεί με τη συνέχιση της χορήγησης της quetiapine.

³ Ασυμπτωματική αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών του ορού (ALT, AST) ή των επιπέδων της γ-GT, έχει παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε quetiapine. Αυτές οι αυξήσεις ήταν συνήθως αναστρέψιμες με τη συνέχιση της θεραπείας με quetiapine.

⁴ Όπως με άλλα αντιψυχωσικά που αποκλείουν τους α1-αδρενεργικούς υποδοχείς, η quetiapine μπορεί γενικά να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση σε συνδυασμό με ζάλη, ταχυκαρδία και σε ορισμένους ασθενείς συγκοπή, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε λήμμα 4.4).

⁵ Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί επιδείνωση προϋπάρχοντος διαβήτη.

⁶ Ο υπολογισμός της συχνότητας αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίστηκε μόνο στα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν μετά την κυκλοφορία των δισκίων Seroquel άμεσης αποδέσμευσης.

⁷ Γλυκόζη στο αίμα μετά από νηστεία ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L) ή γλυκόζη στο αίμα χωρίς νηστεία ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) τουλάχιστον σε μία περίπτωση

⁸ Αύξηση στην αναλογία της δυσφαιίας με quetiapine έναντι του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες σε διπολική κατάθλιψη.

⁹ Βάσει >7% αύξησης του σωματικού βάρους από την έναρξη. Εμφανίζεται στους ενήλικες κυρίως κατά την διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας.

¹⁰ Σε οξείες κλινικές μελέτες μονοθεραπείας ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, οι οποίες αξιολόγησαν τα συμπτώματα διακοπής, τα ακόλουθα συμπτώματα στέρσης παρατηρήθηκαν πιο συχνά: αϋπνία, ναυτία, κεφαλαλγία, διάρροια, έμετος, ζάλη και ευερεθιστότητα. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των αντιδράσεων μειώθηκε σημαντικά 1 εβδομάδα μετά την διακοπή.

¹¹ Τριγλυκερίδια ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (ασθενείς ≥ 18 ετών) ή ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) ασθενείς < 18 ετών) τουλάχιστον σε μία περίπτωση

¹² Χοληστερόλη ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (ασθενείς ≥ 18 ετών) ή ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) ασθενείς < 18 ετών) τουλάχιστον σε μία περίπτωση. Έχει πολύ συχνά παρατηρηθεί αύξηση της LDL χοληστερόλης ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L). Η μέση μεταβολή ανάμεσα στους ασθενείς που παρουσίασαν αυτή την αύξηση ήταν 41,7 mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).

¹³ Βλέπε κείμενο παρακάτω

¹⁴ Αιμοπετάλια $\leq 100 \times 10^9/L$ τουλάχιστον σε μία περίπτωση

¹⁵ Βάσει αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών σε κλινικές μελέτες όπου η αύξηση της φωσφοκινάσης της κρεατινίνης στο αίμα δεν σχετίζεται με κακήθες νευροληπτικό σύνδρομο.

¹⁶ Επίπεδα προλακτίνης (ασθενείς > των 18 ετών): >20 μg/L (>869,56 pmol/L) άρρενες; >30 μg/L (>1304,34 pmol/L) γυναίκες σε οποιαδήποτε στιγμή.

¹⁷ Μπορεί να οδηγήσει σε πτώσεις.

¹⁸ HDL χοληστερόλη: <40 mg/dL (1,025 mmol/L) άνδρες ; <50 mg/dL (1,282 mmol/L) γυναίκες σε οποιαδήποτε στιγμή.

¹⁹ Συχνότητα εμφάνισης ασθενών που είχαν μεταβολή του QTc από <450 msec σε ≥ 450 msec με αύξηση ≥ 30 msec. Σε μελέτες quetiapine ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο η μέση μεταβολή και η συχνότητα εμφάνισης των ασθενών που είχαν μεταβολή σε κλινικά σημαντικό επίπεδο είναι παρόμοια ανάμεσα στην quetiapine και το εικονικό φάρμακο.

²⁰ Περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με Seroquel XR ή αμέσως μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. λήμματα 4.4 και 5.1).

²¹ Βλ. λήμμα 5.1

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

Η θεραπεία με quetiapine συσχετίσθηκε με μικρές δοσοεξαρτώμενες μειώσεις στα επίπεδα των θυρεοειδικών ορμονών, κυρίως της ολικής T₄ και της ελεύθερης T₄. Η μείωση της ολικής και της ελεύθερης T₄ ήταν μέγιστη κατά τις πρώτες 2 έως 4 εβδομάδες της θεραπείας με

ΨΥΧΙΑΤΡΟΣ ΘΟΔΩΡΗΣ ΔΑΣΚΑΛΟΠΟΥΛΟΣ

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 T₄, ανεξάρτητα από τη διάρκεια της θεραπείας. Μικρότερες μειώσεις στην ολική T₃ και της αντίστροφης T₃ 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 προλακτίνη¹, αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση²

Διαταραχές νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: εξωπυραμιδικά συμπτώματα³

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης

Συχνές: Ευερεθιστότητα⁴

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

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

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 (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 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_{1A} 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 D₂ υποδοχέων.

Σε προκλινικές μελέτες για την πρόβλεψη εμφάνισης ή μη εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, η quetiapine διαφέρει από τα κλασσικά αντιψυχωσικά και εμφανίζει ένα άτυπο φαρμακολογικό προφίλ. 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 μαιχμιακό σύστημα, προκαλώντας αποπολωτικό αποκλεισμό των μεσομειχμιακών 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_{max}). 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_{max}) 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_{max}) 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_{max}) 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/1,73m²), 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_{max} στα παιδιά ήταν στο υψηλότερο όριο της κλίμακας που παρατηρείται στους ενήλικες. Τα AUC και C_{max} 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 T₃ 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